ZELLULARPATHOLOGISCHE ASPEKTE DER ALKOHOLISCHEN LEBERSCHÄDIGUNG DES MENSCHEN

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Reinhard Dietz

Saarbrücken
1974

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes
(Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM)

ZELLULARPATHOLOGISCHE ASPEKTE DER ALKOHOLISCHEN LEBERSCHÄDIGUNG DES MENSCHEN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
1974
vorgelegt
von

Reinhard Dietz
geb. am 18.9.1936 in Schweinfurt

Dekan: Professor Dr. med. G.A. JUTZLER
Referenten: Professor Dr. med. G. DHOM
Professor Dr. med. P.G. SCHEURLEN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 11.6.1974 abge

I n h a l t

Einleitung 1 - 2

1. Untersuchungsgut 3 - 4

2. Ergebnisse 5 - 31

2.1. Unkomplizierte Leberverfettung 6 - 11

a) Klinische Befunde

b) Morphologische Befunde

2.2. Leberverfettung mit Zelluntergängen (Transaminasen-Erhöhung) 11 - 16

a) Klinische Befunde

b) Morphologische Befunde

2.3. Alkoholische Leberschädigung mit Bindegewebsvermehrung 16 - 24

a) Klinische Befunde

b) Morphologische Befunde

2.4. Intrahepatische Cholestase 25 - 31

a) Klinische Befunde

b) Morphologische Befunde

3. Diskussion der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung allgemein pathologischer Gesichtspunkte. 31 - 6o

3.1. Die morphologischen Phasen der parenchymatösen Schädigung 31 - 44

3.2. Fibrogenese 44 - 51

3.3. Probleme des regeneratorischen Zellersatzes bei der alkoholischen Leberschädigung 51 - 56

3.4. Die Leberzirrhose als morphologisches Phasenbild der Alkoholschädigung. 56 - 6o

4. Zusammenfassung 61 - 63

5. Literaturverzeichnis 64 - 74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0071

Einleitung

Es ist seit langem unbestritten, daß zwischen Alkoholkonsum und Lebererkrankungen ein Zusammenhang besteht, insbesondere gilt dies für die Ausbildung von Leberzirrhosen durch Alkoholeinflüsse. Einen historischen Überblick über die Entwicklung der ätiologischen und pathogenetischen Vorstellungen hat FRANKEN (1968) gegeben. Durch die Anwendung der mikroskopischen Untersuchungsmethoden der Pathologie wurde sehr bald erkannt, daß dabei die Fetteinlagerung in die Leberzelle bedeutsam ist. (ADDISON 1836; von ROKITANSKI 1839).

Ebenso, wie sich bis jetzt noch keine einheitliche, allgemein gültige Vorstellung über die Entstehung einer Leberzirrhose entwickeln ließ, so wird in der Literatur auch die Art ihrer Entwicklung aus einer alkoholtoxisch bedingten Fettleber noch nicht pathogenetisch übereinstimmend beurteilt. Ursächlich mag das damit zusammenhängen, daß sich experimentell die Ausbildung einer Leberverfettung durch Alkoholeinfluß und ihr Übergang in eine Zirrhose nicht zweifelsfrei reproduzieren läßt, dies aber möglich wird, wenn besondere Vorbedingungen, z.B. Eiweißmangel, geschaffen werden (vgl. PORTA et al. 1970).

Die Widersprüchlichkeit von Anschauungen klinischer und experimenteller Befunde zeigt sich in der Terminologie. Anhand eigener Befunde aus der Leberpunktat-Morphologie soll im folgenden versucht werden, klinische und morphologische Befunde alkoholischer Leberschäden einander an die Seite zu stellen und terminologische Begriffe auf ihren Sinngehalt und ihre Brauchbarkeit für das Gespräch zwischen Kliniker und Morphologen zu überprüfen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der rein klinischen Diagnostik einer alkoholischen Leberschädigung nur verhältnismäßig grobe diagnostische Parameter zur Verfügung stehen, die über das Entwicklungsstadium und über die Prognose nur wenig auszusagen vermögen (vgl. FUCHS et al. 1971). Solche Parameter bereitzustellen ist Aufgabe der morphologischen Punktatdiagnostik. Die Ergebnisse einer modernen Zellularpathologie aber können sowohl für die besonderen diagnostischen Aufgaben, als auch für weiterreichende allgemeine morphogenetische Zusammenhänge wesentliche Aussagen liefern. Sie haben damit Anschluß an die jüngsten Ergebnisse der biochemischen Forschung desselben Problemkreises gefunden (vgl. b. ENGEL und LARSON 197o, MARTINI u. BODE 1971, GEROK et al. 1971).

1. Untersuchungsgut

Unsere Untersuchungen stützen sich auf die mikroskopische Analyse von 7570 Leberpunktaten aus dem Einsendungsgut des pathologischen Instituts der Universität des Saarlandes der Jahre 1966 - 1972.

Zusammengestellt nach Diagnosen oder Diagnosegruppen ergibt sich dabei folgendes tabellarisches Spektrum:

Tab. 1.

Virushepatitis (inklusive abklingende Bilder)	8,0 %
Chron. Hepatitis	3,4 %
Leberzirrhose	9,2 %
Leberverfettung (alle Stadien)	28,3 %
intrahepatische Cholestase und tox. Hepatose	5,25 %
Cholangitis und extrahepatische Cholestase	5,0 %
uncharakteristische Veränderungen	9,0 %
maligne Tumoren (primäre und metastatische, einschließlich maligner hämatol. Systemerkrankungen)	3,25 %
Blutabflußstörungen (Stauung)	1,0 %
Kein path. Befund	22,0 %
Kein oder diagnostisch unzureichendes Lebergewebe	1,9 %
Verschiedenes	3,7 %

Damit entspricht unser Untersuchungsgut bis auf unwesentliche, vorwiegend wohl terminologisch bedingte Differenzen in der Zusammensetzung dem von BIANCHI (1967) und THALER (1969) aufgrund eines ähnlich umfangreichen Materials statistisch ermittelten Spektrums.

Während in der Gesamtzahl unserer Lebereinsendungen das Verhältnis der Geschlechter zueinander nicht signifikant von 1 abweicht, ergibt sich für die Diagnosegruppe Leberverfettung mit allen ihren Teilaspekten ein Verhältnis Männer zu Frauen von 2 : 1 (siehe Tab. 2)

Bemerkenswert ist darüber hinaus, daß der prozentuale Anteil von insgesamt 28,3 % dieser Diagnosegruppe (siehe Tab. 1) über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht konstant bleibt, sondern einem ansteigenden Trend folgt. Be-trug ihr Anteil in den Jahren 1966 - 1969 noch durchschnittlich 23,o $\pm$ 1,6 %, so kletterte er im Jahre 197o auf 3o,4 %, 1971 auf 3o,9 % und 1972 auf 31,6 %.

Ähnlich ansteigende Ergebnisse geben WEPLER (1969) und POPPER u. SCHAFFNER (197o) an. Hierbei ist nicht zu analysieren, ob eine echte Befundzunahme oder aber der allgemein zu beobachtende Anstieg der Punktionshäufigkeit diesen Trend verursacht. Hervorzuheben ist, daß in unserem Untersuchungsgut der sozial desintegrierte Alkoholiker praktisch keine zahlenmäßig bedeutsame Rolle spielt, wie dies auch POPPER u. SCHAFFNER (197o); und POPPER u. ORR (197o) hervorgehoben haben.

2. Ergebnisse

Eine Leberzirrhose entwickelt sich unter Alkoholexposition nicht direkt, sondern über die Leberverfettung. Sie ist das morphologische Leitsymptom der alkoholtoxischen Leberschädigung. Jedoch ist die Leberverfettung nicht für den "Alkohol" spezifisch. Andere Noxen, z.B. Medikamente, führen ebenfalls zur Leberverfettung, ebenso wie ein Diabetes mellitus.

Es hat sich außerdem erwiesen, daß die einzelnen Entwicklungsstufen von der Leberverfettung zur Leberzirrhose mit klinischen und biochemischen Parametern nicht scharf genug abzugrenzen sind. So basiert auch die im deutschen Sprachraum gebräuchlichste Stadieneinteilung von KALK (1965) auf Kriterien, die aus der Punktatmorphologie abgeleitet wurden. Das KALK'sche Schema aber kann nicht befriedigen, denn bei den späteren Entwicklungsabläufen werden nur die Veränderungen am Bindegewebe berücksichtigt (vgl. SCHMID 1966). Dem Parenchym aber wird weniger Bedeutung geschenkt, das doch die funktionstragende Organstruktur darstellt und dessen Schädigung bei der Entwicklung einer Zirrhose die wichtigste Rolle spielt (vgl. ALTMANN 1961).

Deshalb haben wir versucht, aufgrund allgemeinpathologischer Prinzipien diese Entwicklungsphasen neu zu kennzeichnen. Berücksichtigt haben wir dabei besonders die

Veränderungen am Parenchym und hier speziell die Veränderungen an dessen funktionstragenden Elementen, den Leberzellen. Hieraus ergibt sich die besondere Bedeutung der Zellularpathologie hinsichtlich der alkoholischen Leberschädigung des Menschen.

2.1. Unkomplizierte Leberverfettung

Normalerweise beträgt der chemisch nachweisbare Fettgehalt der menschlichen Leber 3 - 6 % des Feuchtgewichtes. Dabei handelt es sich um sogenanntes essentielles Strukturfett, das sich mit üblichen histologischen Methoden nicht sichtbar machen läßt. Erst wenn der Fettgehalt über 5 - 6 % ansteigt, ist er histologisch nachweisbar (THALER 1966). Nach der Nahrungsaufnahme findet man auch in gesunden Lebern histologisch Fett in Form feiner oder mittelgroßer Tropfen, im Cytoplasma einzelner, meist disseminiert im Parenchym auftretender Leberzellen. Diesen Grad der Verfettung nennt man Einzelzell-Verfettung, ihr kommt kein Krankheitswert zu. Jede ausgedehntere, morphologisch sichtbare Verfettung der Leberzellen aber ist als pathologisch zu bezeichnen.

a) Klinische Befunde

Die alkoholbedingte unkomplizierte Leberverfettung verursacht in den meisten Fällen kaum subjektive Beschwerden. Die unterschiedlichen und teilweise

recht hohen (vgl. z.B. RÖSCH u. WEISE, 1971) Häufigkeitsangaben für Beschwerden bei einer unkomplizierten Fettleber sind letztlich darauf zurückzuführen, daß für dieses Stadium der Leberverfettung keine einheitliche und allgemein anerkannte Begriffsbestimmung besteht. Keinesfalls handelt es sich um eine für eine unkomplizierte Leberverfettung typische und charakteristische Symptomatik. Unbestimmtes Druckgefühl im rechten Oberbauch, Druckempfindlichkeit der Leber bei der Palpation, Neigung zu Meteorismus und Flatulenz werden neben Appetitlosigkeit, Übelkeit und Aufstoßen oft genannt (vgl. WEWALKA 1963). Dagegen ist bei klinischen Untersuchungen fast regelmäßig eine Hepatomegalie nachweisbar (vgl. z.B. LEEVY 1962 u.a.).

Laborchemisch spielt der BSP-Test bei der unkomplizierten Leberverfettung eine besondere Rolle. Eine pathologische BSP-Retention gilt als der treffsicherste diagnostische Suchtest und weist eine Trefferquote von 7o - 8o % auf (z.B. LEEVY 1962; WEWALKA 1963; BÖHLE et al. 1968; RÖSCH u. WEISE 1971 u.a.). Die übrigen klassischen sog. Leberfunktionsproben fallen zumeist negativ aus. Auch die Serumtransaminasen sind nicht erhöht, da nur eine geringe Zahl von Leberzellen in diesem Stadium zugrunde geht. Die gesamten Fettsäuren, Cholesterin oder Triglyceride können bei einem Teil der Patienten vermehrt im Blutserum nachweisbar sein (vgl. BÖHLE 1969),

desgleichen wird über Abweichungen im Eisenstoffwechsel im Sinne der Erhöhung des Serumeisenspiegels berichtet (z.B. DITTRICH 1965;KAUTZSCH 1962).

WEWALKA (1963) hat darauf aufmerksam gemacht, daß eine Anzahl von Patienten über duodenitische Beschwerden klagt, und daß sich dabei röntgenologisch eine Luftblase oder eine Niveaubildung im Duodenum nachweisen läßt. Ein solcher Befund ist aber nicht causalgenetisch mit der Leberverfettung, sondern etwa (vgl. WEWALKA 1963) mit direkter Alkoholeinwirkung zu erklären und dementsprechend zumeist mit Magensekretions-Störungen vergesellschaftet (vgl. auch GROS u. MÜHLER 1965).

b) Morphologische Befunde

Den histologisch festgestellten Grad einer Leberverfettung kann man qualitativ als gering, mittelgradig, kräftig oder mit ähnlichen Beiwörtern beschreiben. Darüberhinaus haben WEPLER und WILDHIRT (1968) angeregt, semiquantitativ die verfetteten Leberzellen aus dem histologischen Bild des Leberpunktates abzuschätzen. Vergleiche mit morphometrischen Untersuchungen und biochemischen Triglycerid-Analysen (vgl. KREMER et al. 1969 a; vgl. auch 1969 b) zeigen, daß solche Schätzungen bei geübten Untersuchern recht genau sind. Einen morphometrisch ermittelten Gehalt von mehr als 15 % verfetteter Leberzellen wertet KNICK (1968) als pathologisch.

Eine Leberverfettung kann disseminiert, herdförmig oder diffus sein. Eine herdförmige Verfettung wird durch zu Gruppen zusammenliegender verfetteter Leberzellen charakterisiert, deren Verteilung keine besondere Bevorzugung eines bestimmten Läppchenabschnittes erkennen läßt. Eine zonale Verfettung dagegen läßt eine besondere Bevorzugung erkennen und sie kann läppchenperipher bzw. läppchenzentral lokalisiert sein (vgl. Abb. 1 a und 1 b). Zeigen mehr als 50 % aller in einem Punktatzylinder enthaltenen Leberzellen eine Verfettung, so spricht man von einer Fettleber. (KALK 1965).

Eine feintropfige Verfettung scheint die Phase einer frischen Schädigung zu kennzeichnen. Die einzelne Leberzelle kann dabei mehrere kleine Fettropfen enthalten. Oft sind so viele in einer Leberzelle eingeschlossen, daß ihre Cytoplasma feinwabig erscheint (vgl. Abb. 2 f und Abb. 6). Diese Fettropfen können später konfluieren, wenn die Zelle nicht in dieser Frühphase zugrunde geht was unter Alkoholeinfluß selten zu sein scheint.

Je größer der Fettropfen ist, um so mehr wird das Cytoplasma der Leberzelle komprimiert und erscheint letztlich nur noch als schmaler Randsaum. Der Zellumfang nimmt dabei zu. Daher sieht man bei einer grobtropfigen Verfettung weniger Zellkerne in der Schnittfläche und oft läßt sich der Kern einer so veränderten Leberzelle nicht erkennen. Nicht selten sind sog. Fettcysten zu beobachten, die durch Zusammenfließen von Fettropfen mehrerer benachbarter verfetteter Leberzellen entstehen.

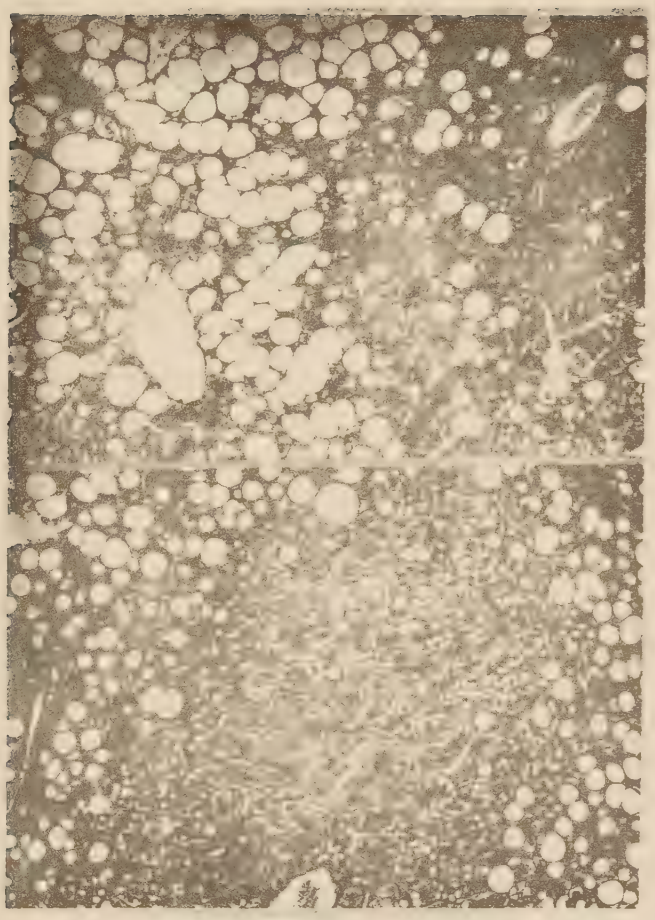

Abb. 1 (a u. b):

a) Läppchenzentral betonte Verfettung (E-Nr. 759o/68: 48-jähriger Gastwirt, Transaminasen an der oberen Normgrenze, BSP 16 %, Bilirubin normal; vgl. auch Abb 3).

b) Läppchenperiphere Verfettung bei akuter Alkohol-Intoxikation (E-Nr. 2874/71: 52-jähriger Maurer, Einlieferung mit Platzwunde am Kopf nach Sturz, Delir. SGOT 25 mU, SGPT 2o mU, Bilirubin normal). Beide HE, ca. 16o-x.

Untergehende verfettete Leberzellen, die von gewucherten Sternzellen und Leukozyten abgebaut werden, sind dagegen nur selten anzutreffen. Gelegentlich enthalten einzelne Leberzellen auch eine Form sog. alkoholischen Hyalins, die THALER (1962) als tropfige Entmischung bezeichnet hat. Häufiger, in etwa 10 % aller Fälle (THALER 1969), sind neben der Leberverfettung zarte Sideringranula zu erkennen, die in den läppchenperipheren Leberzellen im Bereich des Gallepols der Zellen abgelagert sind. Dieses morphologische Bild stellt fast 60 % unseres Untersuchungsgutes an Leberverfettung (vgl. Tab. 2).

2.2. Leberverfettung mit Zelluntergängen (Transaminasen-Erhöhung)

Es ist bekannt, daß selbst ausgedehnte Leberverfettungen jahrelang stationär und beschwerdefrei bleiben können, was insbesondere für die nicht alkoholbedingten Formen zutrifft. Eine große Anzahl von Fällen aber bleibt nicht stationär, sondern verläuft progredient, teils kontinuierlich, teils schubweise. Hierher gehören vorzugsweise die Leberverfettungen alkohol-toxischer Genese.

a) Klinische Befunde

In dieser Phase kann das klinische Bild ebenso symptomarm bzw. symptomlos sein wie bei der unkomplizierten Verfettung (vgl. BÖHLE et al. 1968; LEEVY 1962 u.a.). Beispielsweise werden nach eigener Erfahrung bei Blutspendern, die subjektiv über keinerlei Beschwerden ge-

klagt haben, zuweilen erhöhte Serumtransaminasen gefunden, die zwangsläufig zur Ausschluß-Diagnostik einer chronischen Hepatitis führen. Das Leberpunktat dieser Patienten beweist dann die bestehende Leberverfettung. Insgesamt sind aber in diesem Stadium subjektive Beschwerden häufiger als bei der unkomplizierten Leberverfettung (vgl. RÖSCH u. WEISE 1971).

Ebenso wie bei der unkomplizierten Verfettung findet sich als häufigster klinischer Befund eine Hepatomegalie, wobei jetzt öfters ein deutlicher Druckschmerz angegeben wird; laborchemisch läßt sich am häufigsten eine vermehrte BSP-Retention nachweisen.

Erhöhte Werte der Serumtransaminasen als biochemischer Ausdruck von Leberzell-Untergängen werden im allgemeinen von verschiedenen Autoren in recht unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen. Ursächlich ist dies in der Regel darauf zurückzuführen, daß es sich um Gesamtstatistiken ohne Abgrenzung einzelner Phasenbilder der alkoholischen Leberverfettung handelt. (Vgl. GREEN et al. 1963; 73 %; BÖHLE et al. 1968: 41 %, dagegen RÖSCH u. WEISE 1971: Stad. I nach KALK 5o %, Stad. II u. III 78 %).

Außerdem kommt wieder hinzu, daß der Begriff der unkomplizierten Leberverfettung bisher kein streng abgegrenzter und in seiner Definition übereinstimmend verwendeter Begriff ist. Am eigenen Material von 757o Le-

berpunktaten sind die Fälle mit Nachweis einer grösseren Zahl von Einzelzellnekrosen mit ungefähr 3o % an der Gesamtzahl der Leberverfettung beteiligt (siehe Tab. 2).

Angaben über erhöhte Serumbilirubinwerte sind ebenfalls recht unterschiedlich. Dies ist offenbar wieder abhängig von der Homogenität des Untersuchungsgutes in Bezug auf das Ausmaß der zugrunde liegenden morphologischen Veränderungen. RÖSCH u. WEISE haben das 1971 klar herausgestellt.

Wiederum findet man Veränderungen im Lipid- und Cholesterinstoffwechsel im Sinne erhöhter Triglycerid- und Cholesterinwerte (vgl. BÖHLE 1969; LIEBER und DE CARLI 1964).

b) Morphologische Befunde

Die unkomplizierte Leberverfettung ist im wesentlichen durch ein einheitliches morphologisches Bild gekennzeichnet, das lediglich durch die Lokalisation und durch das Ausmaß der Fetteinlagerung variiert wird. Wenn aber Zelluntergänge dazukommen, wird das Spektrum der feingeweblichen Veränderungen vielgestaltiger (vgl. Abb. 2 a - f). Das wird durch Zellveränderungen, die zur Zellnekrose führen können, bewirkt. Zu ihnen ist die Vielzahl der regressiven Veränderungen zu zählen. Das feingewebliche Gesamtbild wird jetzt auch durch die morphologischen Folgen von Zelluntergängen gekennzeichnet. Denn oft ist bei der mikroskopischen Unter-

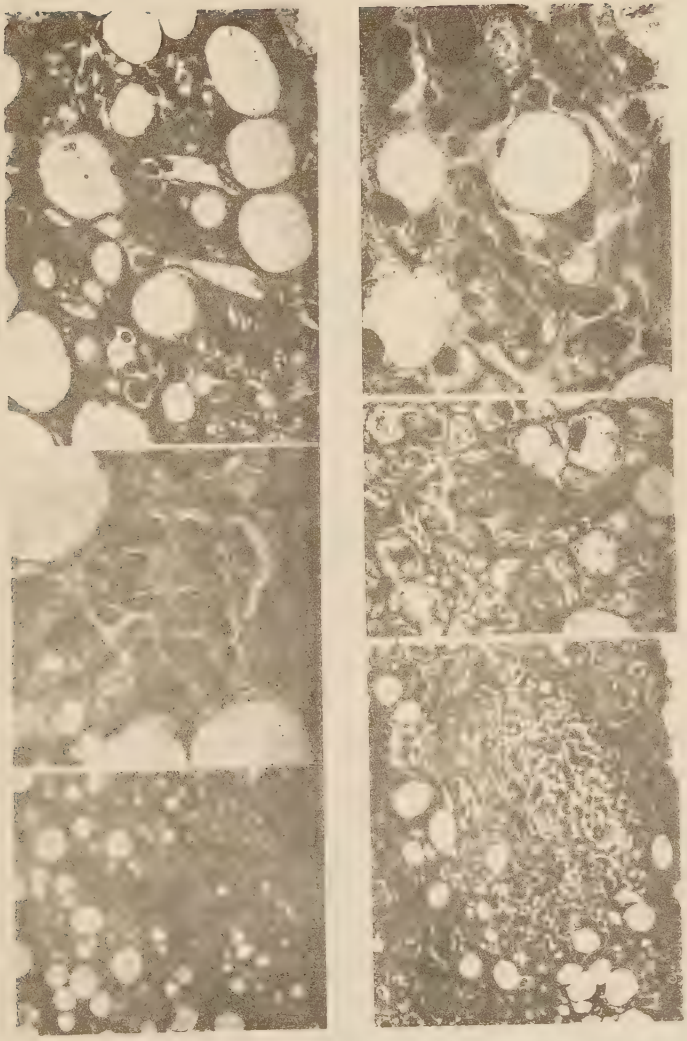

Abb. 2 (a,b,c,d u. f):

Formen von Zelluntergängen und ihre mesenchymale Reaktion bei alkoholischer Leberverfettung: Typische hyaline Einzelzellnekrose (a: unten); Kranz abbauender Sternzellen um den Fett-Tropfen (a: oben und b). c: Sternzellen und Leukocyten resorbieren den Fett-Tropfen. Dabei entstehen oft Sternzell-Granulome (d), die nach dem Untergang mehrerer Zellen recht umfangreich werden (e) und auch Schaumzellen enthalten können (f). Alle HE, Vergrößerungen: a und d ca. 400-x; e und f ca. 260-x; b und c ca. 640-x.

suchung die untergehende Leberzelle nicht direkt zu erkennen, sondern ist erst an den morphologischen Spuren eines Zelluntergangs nachzuweisen. Es ist das eine mesenchymale Reaktion, hauptsächlich charakterisiert durch Sternzellen und segmentkernige Leukozyten. Das Ausmaß der Parenchymzerstörung - abzulesen am Auftreten disseminierter Einzelzell-Nekrosen einerseits bis hin zu ausgedehnten Gruppenzell-Untergängen andererseits - ist allein abhängig von der Intensität und Einwirkungsdauer der toxischen Noxe und von der individuellen Empfindlichkeit des Organs. Dabei ist die Schwere des klinischen Bildes im wesentlichen mit dem Ausmaß der Parenchymschädigung, insbesondere mit dem Ausmaß der Zellnekrosen verknüpft.

In 25 - 4o % der Fälle (CHRISTOFFERSEN 197o) trifft man in diesem Stadium sog. alkoholisches Hyalin (MALLORY 1911), wobei offenbar die Schnittdicke des histologischen Präparates eine Rolle spielt. In unserem Untersuchungsgut läßt es sich allerdings nur bei 11 % der Fälle erkennen. Es ist die Cytoplasma-Läsion, die für die Noxe Alkohol pathognomisch ist. Diese eigentümlichen scholligen Cytoplasma-Verdichtungen, deren Morphogenese bisher nicht eindeutig geklärt ist, treten ausschließlich in regressiv veränderten Leberzellen auf.

Bei größeren Parenchymausfällen findet sich in Gruppen von Sternzellen ein bräunliches Lipopigment (Zellzer-

falls-Pigment), das aus den untergegangenen Leberzellen stammt. Dabei haben diese Sternzellen ein verbreitertes Cytoplasma und ergeben später eine zarte diffus positive Eisenreaktion (diffuses Sternzell-Eisen, WEPLER und OPITZ 1958). Darüber hinaus können zahlreiche Sternzellen zarte Sideringranula gespeichert haben, was recht typisch für die alkohol-toxische Leberschädigung ist. Es ist bisher unklar, ob hier das morphologische Substrat einer diskreten Hämolyse vorliegt (KLINGE 1969 b, KLINGE 1971), wie das unter den Sonderbedingungen des ZIEVE-Syndroms (ZIEVE 1958) ausgeprägt und klinisch erfaßbar vorkommt.

[illegible] Leberverfettung [illegible] Bindegewebsvermehrung

Die zweifelsfreie Diagnose dieses Entwicklungsstadiums der alkoholischen Leberschädigung ist allein durch die Morphologie oder - allerdings weniger treffsicher - durch die Laparoskopie möglich. Klinisch sichere Unterscheidungsmerkmale gegenüber dem vorhergehenden, prognostisch günstigeren Stadium sind nicht verfügbar.

a) Klinische Befunde

Nach einem längeren, progredienten Verlauf der alkoholischen Leberschädigung erbringen jetzt fast alle klinischen und biochemischen Parameter pathologische Befunde. Nahezu alle Patienten klagen über uncharakteristische Oberbauchbeschwerden. Eine Hepatomegalie

ist tastbar. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sind die Werte der Serum-Transaminasen erhöht, meist mit Werten zwischen 4o - 8o mU, vereinzelt auch bis weit über loo mU. Solche Befunde sind regelmäßig mit einem klinisch eindrucksvollen Krankheitsbild verknüpft, das sich allein auf Grund klinischer und biochemischer Parameter oft nicht von einer Virushepatitis abgrenzen läßt. Fast immer ist jetzt die BSP-Ausscheidung gestört und häufig das Serum-Bilirubin erhöht. Hyperbilirubinämien über 2 mg% sind fast nur in diesem Entwicklungsstadium anzutreffen (RÖSCH u. WEISE 1971; vergl. auch GROS u. MÜHLER 1965), häufig in Verbindung mit erhöhten Werten der alkalischen Serum-Phosphatase. Das Elektrophorese-Diagramm zeigt in diesem Stadium sehr häufig pathologische Veränderungen: Verminderung des Gesamteiweißes und Verminderung der Albumine. Dementsprechend läßt sich bei 5o % aller Patienten nun eine Hypoalbuminämie feststellen. Störungen im Bereich des Fettstoffwechsels sind dagegen weitgehend unabhängig von der Entwicklungsphase der Alkoholschädigung.

b) Morphologische Befunde

Im Gegensatz zum klinischen Bild nimmt nach längerem progredientem Verlauf das histologische Bild an Vielgestaltigkeit zu. Neben den, die vorhergegangenen Phasenbilder kennzeichnenden Zellveränderungen finden sich jetzt die Zeichen der bindegewebigen Vernarbung (vgl. Abb. 3). In der Läppchenperipherie bedeutet das eine

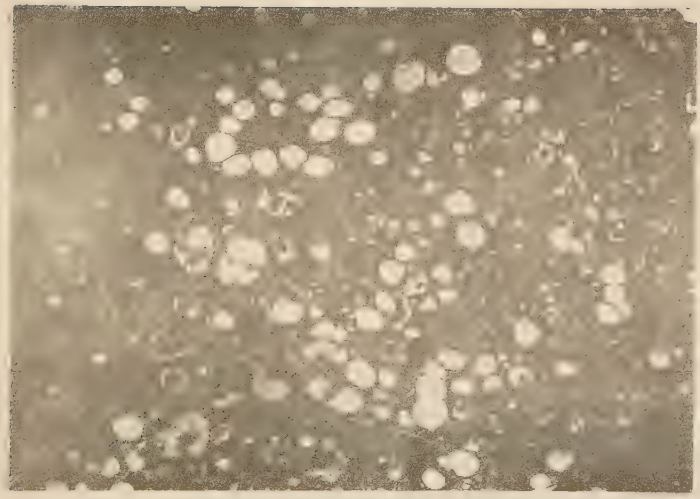

Abb. 3:

Leberverfettung mit Zelluntergängen und deutlicher septenförmiger Bindegewebsvermehrung (E-Nr. 12033/71: derselbe Patient wie bei Abb. 1a, etwa 3 Jahre später. SGOT 65 mU; SGPT 48 mU; Bilirubin 1,6 mg%). HE, ca. 160-x.

Verbreiterung entlang der vaskulären Grenzscheide. Zwischen den portalen Feldern entstehen so Verbindungen. Von ihnen strahlen außerdem schmale kollagene Faserzüge ins Läppchenparenchym hinein. Da meistens nur einzeln oder zu kleinen Gruppen zusammengelegene Parenchymzellen zugrunde gegangen sind, hält sich die Bindegewebsvermehrung recht lange an die normalen anatomischen Verhältnisse. Dabei sieht man zunächst vornehmlich eine Kollagenisierung des ursprünglich reticulären Gitterfasernetzes der Parenchymplatten (sklerosierende Gerüstfibrose) (vgl. Abb. 9). Eine Tendenz zum Läppchenumbau gibt sich erst zu erkennen durch breitere Bindegewebsnarben, besonders in der Umgebung der Zentralvenen, sowie durch die Entwicklung bindegewebiger Verbindungen zwischen dem Läppchenzentrum und dem periportalen Bindegewebe.

Ohne weitere zusätzliche Parenchymuntergänge kann auch in diesem Stadium jederzeit ein Stillstand erreicht werden. Unter längerer, völliger Alkoholkarenz geht schließlich zuletzt auch die Verfettung völlig zurück und übrig bleibt meist nur eine netzförmige kollagene Sklerose entlang den Parenchymplatten mit bevorzugter Lokalisation in der Umgebung der Zentralvene (Läppchenzentrale Sklerose).

Bei progredientem Verlauf der alkoholischen Leberschädigung sind wiederum Zelluntergänge zu erkennen. Die

ihnen vorausgehenden regressiven Cytoplasmaveränderungen erscheinen oft noch zahlreicher und noch ausgeprägter als im vorherigen Phasenbild. Das sog. alkoholische Hyalin kann jetzt in größeren Gruppen von Leberzellen auftreten und findet sich in floride fortschreitenden Fällen unseres Materials fast regelmäßig. Es lokalisiert sich bevorzugt in der Läppchenperipherie, wo meist auch die sklerosierende Gerüstfibrose am ausgeprägtesten ist. Manchmal lassen sich ausgedehnte Gruppenzelluntergänge nachweisen, oft verbunden mit einer mächtigen leukozytären Abraumreaktion (Abb. 4a + b; sog. alkoholische Hepatitis). Klinisch finden sich hierbei eindrucksvolle Krankheitserscheinungen, manchmal auch eine ausgeprägte, kräftige Leukozytose im peripheren Blut (GREEN et al. 1963; EDMONDSON et al. 1963). In Einzelfällen kann es auch zu einem klinischen Bild kommen, das einem akuten Schub einer Leberzirrhose entspricht und präkomatöse Zustände und einen Ascites im Gefolge hat. POPPER et al. (1955) haben dafür die Bezeichnung "floride Zirrhose" eingeführt. Sie gingen dabei von der Vorstellung aus, daß aufgrund der ausgedehnten Nekrosen das Bild unmittelbar in eine Zirrhose münden müsse. Der komplette Läppchenumbau ist dabei jedoch noch nicht vollzogen, die ausgedehnte fibrosierende Gerüstsklerose läßt die ursprüngliche Läppchenarchitektur noch erkennen und chrakteristischerweise fehlt jeder Ansatz zur Ausbildung von Regeneratknoten.
Die definitorischen Kriterien einer Leberzirrhose sind demnach noch nicht erfüllt.

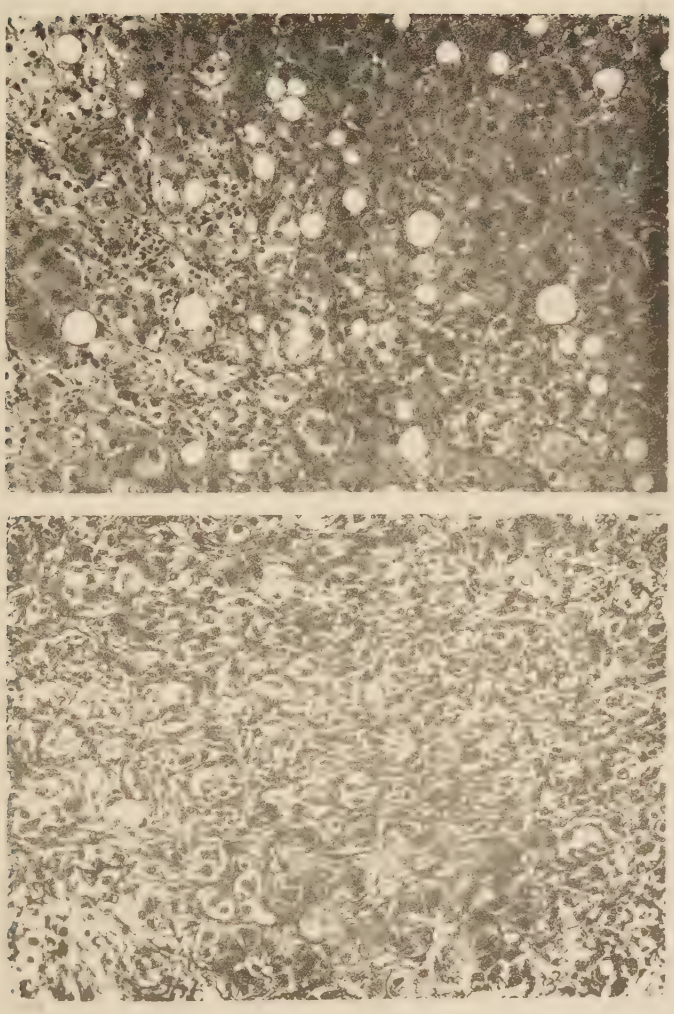

Abb. 4 (a u. b):

Gruppennekrosen regressiv veränderter Leberzellen (toxische Zellschwellung, oft mit alkoholischem Hyalin) mit unterschiedlich ausgedehnter leukocytärer Abraum-Reaktion. Keine Korrelation der Nekrosen mit dem Ausmaß der Verfettung. In b (9817/71) bestand klinisch das Bild einer Virushepatitis (SGOT 34o mU, SGPT 28o mU, Bilirubin 3,5 mg%) mit auffälliger Leukocytose von 16.ooo im peripheren Blut. Beide HE, ca. 2o5-x.

In diesem Phasenbild der Verfettung mit Bindegewebsvermehrung ist der morphologische Gesamtaspekt im Leberpunktat sehr kennzeichnend und für die chronische Alkoholschädigung weitgehend spezifisch. Es ist auffallend, daß jetzt die Zelluntergänge keineswegs mehr streng an die Verfettung gekoppelt sein müssen. Die ausgedehntesten Parenchymuntergänge und die größte Zahl regressiver Vorstufen findet man jetzt oft in Herden mit einer nur mäßigen oder nur allenfalls mittelgradigen Verfettung. Gerade in Fällen mit den schwersten und zahlreichsten zellulären Alterationen ist in diesem Stadium die Verfettung also nicht mehr das Leitsymptom, sie kann - auch bezogen auf den gesamten Punktatzylinder - quantitativ zurücktreten (vgl. Abb. 4 a). In unserem Untersuchungsgut findet sich dieses Entwicklungsbild in unterschiedlich starker Ausprägung in 13 % der Fälle.

Im einzelnen ergeben sich in unserem Untersuchungsgut folgende Häufigkeiten der einzelnen Phasenbilder:

Phasenbild	Männer (%)	Frauen (%)
Leberverfettung	32	26,5
Leberverfettung mit Zelluntergängen	22,5	6
Leberverfettung mit Bindegewebsvermehrung	11	2
Insgesamt	65,5	34,5

Tab. 2. Prozentuale Häufigkeiten verschiedener Entwicklungsstadien der alkoholischen Leberschädigung im Untersuchungsgut.

Es ergibt sich somit kein Häufigkeitsunterschied zwischen Männern und Frauen im Stadium der Leberverfettung. Dieses Stadium enthält nämlich neben den alkoholtoxisch-bedingten auch andere zur Leberverfettung führende Ursachen. In erster Linie kommen hier in Betracht Leberveränderungen durch diabetische bzw. praediabetische Stoffwechselstörungen. Zwar gilt allgemein, daß die morphologische Befundkombination, Leberverfettung und Glykogenkerne, für den Diabetes mellitus spricht, manchmal aber enthalten solche typischen Kombinationsbefunde auch sichere Alkoholhinweise (z.B. Hyalin). Im Einzelfall ist deshalb keine sichere ätiologische Zuordnung möglich, zumal dann, wenn die Klinik den Diabetes mellitus noch nicht nachgewiesen hat.

In den weiteren morphologischen Entwicklungsphasen, in denen - wie später ausführlich dargelegt - Rückschlüsse auf die Ätiologie eher möglich sind, ändert sich das Bild. Die Häufigkeiten verschieben sich zu Ungunsten der Männer.

Darüber hinaus läßt unser Untersuchungsgut auch deutliche Geschlechtsunterschiede erkennen, wenn man die einzelnen Entwicklungsphasen zum mittleren Lebensalter in Beziehung setzt (vgl. Tab. 3).

Phasenbild	Lebensalter Männer	Lebensalter Frauen
Leberverfettung	43	55
Leberverfettung mit Zelluntergängen	42	56
Leberverfettung mit Bindegewebsvermehrung	49	61

Tab. 3

Mittleres Lebensalter (Jahre) der Patienten mit den verschiedenen morphologischen Entwicklungsstadien der alkoholischen Leberschädigung.

An Leberverfettung allgemein erkranken Männer um etwa 1o Jahre früher als Frauen. Innerhalb einer Geschlechtsgruppe ergibt sich bei den beiden ersten Stadien kein signifikanter Altersunterschied. Beide entwickeln sich etwa gleichzeitig. Daneben zeigt die Tab. 3, daß sich die Phase der Leberverfettung mit Bindegewebsvermehrung geschlechtsunabhängig mit der beschriebenen Zeitversetzung 5 - 7 Jahre nach den beiden Stadien entwickelt. Das ist auf die bekannte Zeit- und Dosisabhängigkeit der alkoholtoxischen Leberschädigung zurückzuführen (vgl. PEQUINOT 1961; LELBACH 1966; 1967). Die Zeitverschiebung zwischen Männern und Frauen dagegen mag mit den allgemein bei Frauen später einsetzenden Trinkgewohnheiten zusammenhängen.

2.4. Intrahepatische Cholestase

In allen diesen Stadien der alkoholischen Leberschädigung können zusätzlich Hyperbilirubinämien auftreten und sich bei entsprechend hohem Serumbilirubinspiegel klinisch als manifester Ikterus darstellen. Lange Zeit wurde die Pathogenese dieses Befundes im Sinne einer Abflußbehinderung der Galle verstanden. Beispielsweise sollen die intrazellulären Fetteinlagerungen den Galleabfluß behindern (vgl. z.B. RÖSCH u. WEISE 1971). Es handelt sich hierbei aber mehr um toxische Eingriffe des Alkohols in den Bilirubin-Stoffwechsel mit seinen Partialfunktionen (vgl. HARGREAVES 1968), wofür offenbar eine individuell wechselnde Empfindlichkeit besteht. Im übrigen soll unter intrahepatischer Cholestase jede klinisch nachweisbare Hyperbilirubinämie oder jede morphologisch nachweisbare Galleablagerung verstanden werden, die funktionell und nicht mechanisch (extrahepatisch) bedingt ist.

a) Klinische Befunde

Bereits bei der einfachen Leberverfettung kann eine geringe Hyperbilirubinämie gefunden werden. In den späteren Entwicklungsphasen ist ein solcher Befund noch häufiger, außerdem sind die Serumbilirubinwerte jetzt durchschnittlich höher. An einer relativ kleinen Zahl von Fällen haben RÖSCH u. WEISE (1971) beobachtet, daß Werte von über 2 mg/loo ml Bilirubin im Serum nur in den späteren Entwicklungsphasen der chronischen alkoho-

lischen Leberschädigung vorkommen. Hyperbilirubinämien über 3 mg/loo ml Serum pflegen mit erhöhten Werten der alkalischen Phosphatase im Serum einherzugehen. In manchen Fällen kann aber das klinische Bild durch eine Gelbsucht beherrscht werden (BECKETT et al. 1961; EDMONDSON et al. 1963; MARTINI u. DOELLE 1965; vgl. BIANCHI u. MIHATSCH 1971). Dabei kommen Gelbsucht-Fälle mit der laborchemischen Konstellation einer Virushepatitis als Zeichen ausgedehnter Zelluntergänge vor. Auch das klinisch-chemische Bild der Hepatitis mit cholestatischem Einschlag mit Erhöhung sowohl der Serumtransaminasen als auch der alkalischen Phosphatase kann nachgeahmt werden. Die Werte der Serumtransaminasen sind bei den allermeisten Fällen beider genannter Bilder etwas niedriger als bei einer Virushepatitis mit gleich schwerem klinischem Krankheitsbild. Diese beiden Varianten einer schweren chronischen Alkohol-Toxikose können mit Fieber, Leukozytose u. abdominellen Schmerzen einhergehen; die Prognose wird in älteren Mitteilungen als recht schlecht bezeichnet (GREEN et al. 1963; EDMONDSON et al. 1963). Schließlich beobachtet man zuweilen auch ein typisches Cholestase-Syndrom mit ausgeprägter Gelbsucht. Die Bilirubin-Werte liegen teilweise über 2o mg/looml Serum (EDMONDSON et al.1963) und die Werte der alkalischen Phosphatase im Serum sind stark erhöht. Dagegen liegen die der Serum-Transaminasen meist im Bereich der Norm, oder nur wenig darüber.

Erfahrungsgemäß bereitet das klinische Bild mit seinen biochemischen Befundergebnissen erhebliche Schwierigkeiten, und es läßt im allgemeinen nicht auf eine Alkohol-Toxikose schließen. Im Vordergrund der differentialdiagnostischen Überlegungen am Krankenbett stehen vielmehr eine Virushepatitis, ein Drogenikterus, eine Cholangitis oder eine extrahepatische Cholestase. Auffallend jedoch ist, daß solche "cholestatischen Krisen" einer chronischen Alkohol-Toxikose im Gegensatz zu den meisten Fällen dieser differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden Krankheitsbilder praktisch niemals die erste klinische Manifestation einer Lebererkrankung darstellen. Anamnestisch sind nahezu regelmäßig Angaben über vorausgegangene Lebererkrankungen zu finden. Nicht immer hatten diese früheren Krankheitsepisoden einen klinisch manifesten Ikterus im Gefolge oder machten eine stationäre Krankenhausbehandlung notwendig.

Eine Sonderform der alkoholischen Leberschädigung mit klinisch manifester Gelbsucht stellt das ZIEVE-Syndrom dar (ZIEVE 1958). Der Ikterus zeigt eine deutliche hämolytische Komponente, der Anteil indirekt reagierenden Bilirubins im Serum beträgt durchschnittlich 25 - 50 %. Der beträchtliche Anteil direkt reagierenden Bilirubins sowie eine oft nachweisbare Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum zeigen aber darüberhinaus Störungen im Bilirubin-Stoffwechsel an. Die typische Be-

fundtrias dieses Symptoms wird vervollständigt durch eine Anämie mit entsprechenden hämatologischen Befunden (vgl. KUHN et al. 1966) und durch eine Hyperlipämie. Fälle ohne klinisch manifester Gelbsucht mit Hyperbilirubinämien unter 3 mg% kommen vor. Im übrigen ergeben sich die klinisch-chemischen Befunde einer Leberverfettung mit Zelluntergängen.

Da gerade bei Gelbsuchtfällen oft erst abklingende Krankheitsbilder punktiert werden und zudem meist nur spärliche klinische Angaben zur Anamnese und Verlauf vorliegen, gab es kein verläßliches Kriterium zur Einordnung dieser Fälle in die Tabelle 2.

b) Morphologische Befunde

Intrahepatische Galleablagerungen sind ein häufiges, aber nicht obligates Detail alkoholischer Leberschäden. Sie können in ganz unterschiedlicher Ausbreitung in allen Stadien der Schädigung beobachtet werden. Meist handelt es sich um kleine intrazelluläre Galletropfen im Rahmen einer Verfettung. Sie sind viel häufiger nachzuweisen als eine dementsprechende Erhöhung des Serumbilirubins.

Mit stärkeren Graden der intrahepatischen Cholestase geht aber in der Regel ein biochemisch faßbarer Befund einher. Man findet dann gehäuft interzelluläre Gallezylinder in den kleinen Gallespalten. Gleichzeitig bestehen stärkere zelluläre Alterationen mit Zelluntergängen (vgl. Abb. 5 a). Die stärksten morphologischen

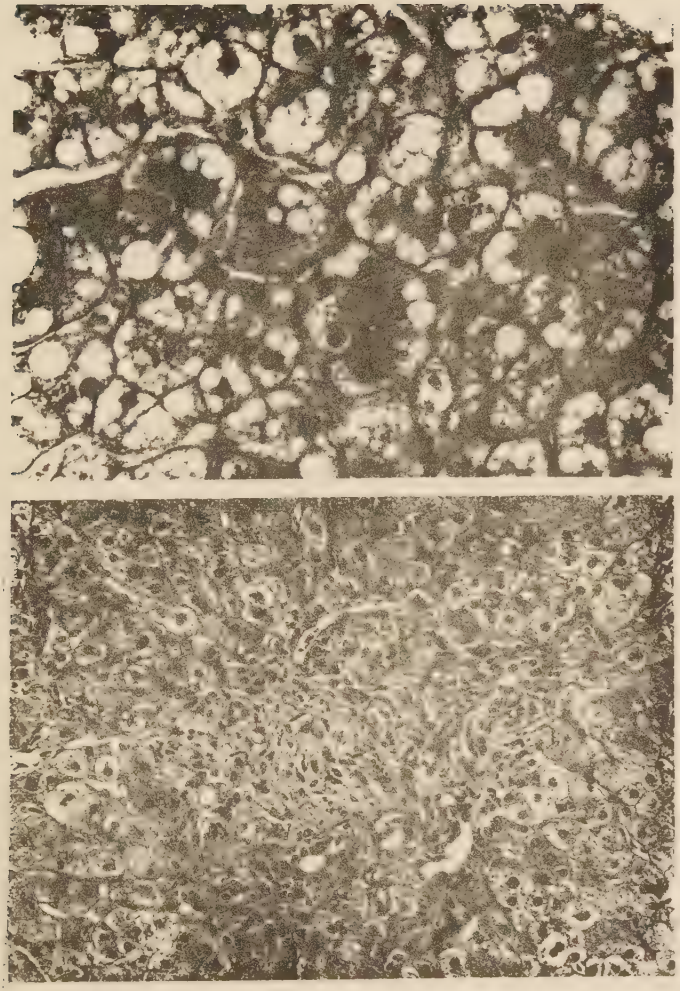

Abb. 5 (a u. b):

Cholestase-Syndrom, in a (9355/72, 59-jähriger Mann) unter dem Bild einer typischen toxischen Hepatose mit massiver Verfettung verlaufend (SGOT 95 mU, SGPT 62 mU, Bilirubin 8,2 mg%, alkalische Phosphatase 186 mU). b: 32-jähriger Mann (7723/71), reine cholestatische Hepatose ("alkoholbedingte cholestatische Krise"), mit den differentialdiagnostisch problematischen Reaktionen der Gallengänge und des portalen Mesenchyms. Die Galleablagerungen hier nicht erkennbar (SGOT 42 mU, SGPT 38 mU, Bilirubin 7,8 mg%). Beide HE, Vergrößerungen: a ca. 64o-x, b ca. 26o-x.

Veränderungen sieht man bei Fällen mit klinisch manifester Gelbsucht. Dabei ist meist auch eine deutliche gemischttropfige Verfettung vorhanden, so daß die Abgrenzung gegen eine Virushepatitis rein morphologisch nicht problematisch ist. Zusammen mit einer großscholligen Sternzell-Siderose kennzeichnet ein solches Bild auch das ZIEVE-Syndrom.

Differentialdiagnostische Probleme für den Morphologen schaffen vor allem solche Fälle, bei denen die Cholestase besonders kräftig ausgebildet ist. Bei der Befundtrias Verfettung, Cholestase und Zelluntergänge ergibt sich zwar ein Bild der toxischen Hepatose, rein morphologisch wird man aber zunächst nicht an Alkoholeinflüsse denken, weil diese Kombination rein parenchymatöser Parameter der Schädigung unter anderen Noxen - Medikamente oder beruflicher Kontakt mit chemischen Substanzen - häufiger vorkommt. Ebensowenig kann der Morphologe bei Fällen einer reinen cholestatischen Hepatose durch Alkohol von vornherein die ätiologische Diagnose stellen. Man wird dabei vielmehr an einen Drogenikterus oder an eine akute extrahepatische Cholestase denken. Diese insgesamt seltenen Fälle haben wir bisher - wie KLINGE (1971) - nur bei jüngeren Männern gesehen. Gerade hier kann im Spätpunktat manchmal eine augenfällige Fibrosierung portaler Dreiecke auftreten, teilweise mit Zeichen der Mitbeteiligung (mäßige Wucherung, regressive Epithelveränderungen) kleiner Gallengänge (Abb. 5 b), so daß leicht die Fehldiagnose

einer extrahepatischen Cholestase entsteht. Speziell in solchen Fällen erweist sich eine sorgfältige Anamnese von Seiten des Klinikers als entscheidendes Hilfsmittel für die morphologische Diagnose. Dabei kann oft auch der laparoskopische Befund einen wichtigen Beitrag zur richtigen Diagnose liefern, in Ausnahmefällen wird man sich zur Probelaparatomie entschliessen müssen.

3. Diskussion der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung allgemein pathologischer Gesichtspunkte.

Für die Deutung der morphologischen Phänomene bei der Alkohol-Wirkung auf die Leber erweist sich die Vorstellung am tragfähigsten, daß Äthylalkohol für die Leber eine toxische Noxe darstellt (LIEBER u. RUBIN 1968; RUBIN u. LIEBER 1971).

3.1. Die morphologischen Phasen der parenchymatösen Schädigung.

Die Leberverfettung gilt allgemein als Leitsymptom der alkoholischen Schädigung. Denn sie ist in der Regel ihr erstes und über lange Zeit ihr einziges Merkmal. Ihre Entstehung ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Lange wurde auf Grund experimenteller Beobachtungen angenommen, daß der ursächlich verantwortliche Mechanismus in einer Mobilisation von Depotfett zu suchen sei, dessen metabolische Weiterverarbeitung in der Leber durch den Alkohol

behindert werde (BODE u. GOEBELL 1971). Es scheinen aber unter Alkoholeinfluß auch Nahrungsfette in den Leberzellen abgelagert zu werden.(vgl. LIEBER 1971 c.u.d.). Zudem bewirkt Äthylalkohol am endoplasmatischen Reticulum der Leberzellen eine Vermehrung der Lipoprotein-Sekretion und Veresterung (vgl. SIEBERT 1968, JONES et al. 1963, JONES et al. 1965; JONES et FAWCETT1966), deren Rolle für das Auftreten der Triglycerid-Ablagerung in der Leber noch weitgehend ungeklärt ist. Genauso ist die zur hepatozellulären Fettablagerung führende alkoholbedingte Stoffwechsel-Hemmung noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt. Sie ist jedoch immer als mehrschichtiger Prozeß zu verstehen (vgl. BODE u. GOEBELL 1971; ISSELBACHER et al. 1971). Die initiale Schädigungsphase ist durch intrazelluläre Fettropfen gekennzeichnet. Sie können bei akutem bzw. akut gesteigertem Anfluten der verantwortlichen Noxe so zahlreich auftreten, daß das Cytoplasma feinwabig oder schaumig erscheint. (Abb. 6). Alleine diese typischen Zellveränderungen sind kennzeichnend für einen akuten oder akut gesteigerten toxischen Vorgang. Im weiteren progredienten Verlauf nämlich konfluieren diese Fettropfen (STEIN u. STEIN 1967). Das morphologische Bild ändert sich. Auch im Falle der möglichen Rückbildung - bei Wegfall der Noxe - erfährt das Bild eine Verwandlung. Die Lipid-Vakuolen verkleinern sich und die intrazellulären Tröpfchen treten nicht mehr so zahlreich auf. Die feinwabigen oder schaumigen Cytoplasmaveränderungen in Abhängigkeit von der Tröpfchengröße als Fettdegeneration oder als Fettinfiltration zu bezeichnen, erscheint wenig sinnvoll.

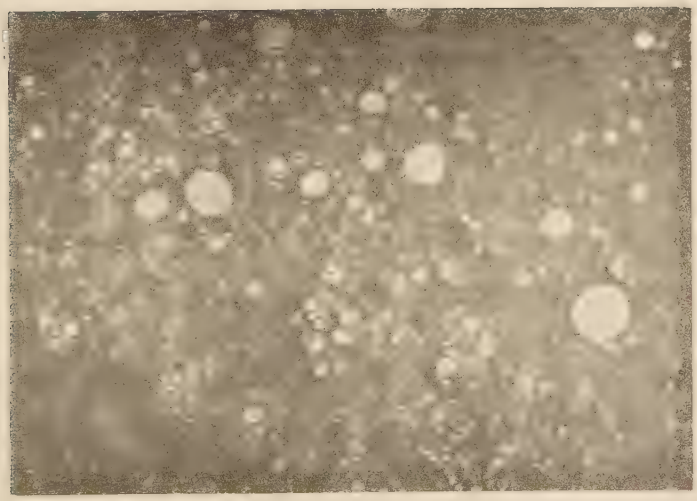

Abb. 6:

Typische gemischttropfige Leberverfettung; zahlreiche kleine intrazelluläre Fett-Tropfen führen zum Bild der schaumigen Cytoplasma-Umwandlung. HE, ca. 260-x.

Im allgemeinen läßt das Augenblicksbild der Biopsie ohne weitere diagnostisch relevante Parameter keine Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf zu. Denn offenbar auf Grund adaptativer Vorgänge kann sich eine akute Verfettung auch bei fortdauernder Alkohol-Exposition zurückbilden (vgl. LEEVY 197o). Ebensowenig sind bei einer unkomplizierten Leberverfettung Rückschlüsse auf ihre Ätiologie möglich. Nur aus Erfahrung weiß man, daß sie in etwa der Hälfte der Fälle alkoholbedingt ist (THALER 1962; WEPLER 1969 u.a.). Zweithäufigste Ursache ist eine diabetische oder praediabetische Stoffwechsellage, die allerdings nicht über toxische Vorgänge zu diesem Befund führt. Eine wechselnde Größe der Fettropfen, vor allem innerhalb einer Zelle (Abb. 5a u. 6) ist Ausdruck einer ständig einwirkenden Noxe und spricht für eine toxische - keineswegs jedoch ausschließlich für eine alkohol-toxische - Ätiologie. Darüber hinaus läßt sich bei toxisch bedingten Verfettungen, solange das Läppchenparenchym nur herdförmig betroffen ist, meist eine gewisse Bevorzugung der läppchenperipheren Areale nachweisen. Als Erklärung für dieses Phänomen wird angeführt, daß die Noxen mit dem portalen Blutstrom anfluten und die läppchenperipher gelegenen Leberzellen zuerst treffen (vgl. SACHS 1941; OVERBECK 1943). Schwache Konzentrationen der verantwortlichen Noxe schädigen aber oft zuerst die läppchenzentralen Leberzellen am Ende der vasculären Versorgungsstrecke, denn sie scheinen gegen Noxen jeder Art etwas empfindlicher als die besser versorgten läppchenperipheren Leberzellen zu sein; unter solchen Bedingungen entwickelt sich dann

auch unter toxischen Einflüssen eine läppchenzentrale Verfettung.

Selbst wenn zusätzliche morphologische Kriterien zum Bild der unkomplizierten Verfettung hinzutreten, verbessert sich die Möglichkeit einer eindeutig ätiologischen Diagnose im allgemeinen nicht. Besonders eine intrahepatische Cholestase in ihren stärkeren Ausprägungen kann das Bild in Richtung auf ein Schädigungsmuster verändern, das allgemein unter den verschiedenartigsten toxischen Einflüssen vorkommt. Einen recht verlässlichen Hinweis auf die alkoholische Ätiologie der Leberzellschädigung erhält man dann, wenn zusätzlich eine Siderose unterschiedlicher Intensität in den läppchenperipheren Leberzellen oder in den Sternzellen auftritt. Das gleiche gilt für das Auftreten von sog. alkoholischem Hyalin im Cytoplasma einzelner Leberzellen.

Im weiteren Verlauf treten unter Alkoholeinfluß Leberzellnekrosen auf. Dieser Vorgang läuft unter verschiedenen morphologischen Erscheinungsformen mit unterschiedlicher diagnostischer Relevanz ab. Die bekannteste Form des Untergangs einer Leberzelle stellt die hyaline Einzelzell-Nekrose (das sog. Councilman-Körperchen) dar (vgl. Abb 2a). Es ist die typische Koagulations-Nekrose einer Leberzelle. Das Cytoplasma wird dabei verdichtet, kräftig eosinophil, und eine Zeitlang kann man den Kern noch als pyknotischen Rest erkennen. Durch den Flüssigkeitsverlust rundet sich die Leberzelle ab, sie löst sich aus dem Verband ihrer

Nachbarzellen, sie wird nach einiger Zeit in das Sinusoid abgestoßen, von Sternzellen phagocytiert und abgebaut. Diese Form des Zellunterganges kennzeichnet wiederum die Phase einer akuten oder akut gesteigerten Schädigung. Sie tritt daher bei chronischen alkoholtoxischen Einflüssen - und also auch bei der chronischen alkohol-toxischen Leberschädigung des Menschen - immer zusammen mit den anderen Formen des Zellunterganges auf und ist insgesamt relativ selten (vgl. THALER 1962).
Es werden vom Zelluntergang zunächst verfettete Leberzellen betroffen, offenbar als Ausdruck einer durch diese Stoffwechselbedingungen verursachten verkürzten Lebensdauer der Epithelien. Da ihr Cytoplasma durch den Fetttropfen zu einem schmalen Randsaum komprimiert ist, kann man im histologischen Präparat den Untergang solcher Zellen meist nicht direkt erkennen. Aber in der Nachbarschaft untergehender oder untergegangener verfetteter Leberzellen sieht man nahezu regelmäßig einen Kranz von Sternzellen und segmentkernigen Leukozyten (vgl. Abb. 2 a, b + c; vergl. THALER 1962), die mit der Abräumung untergegangener verfetteter Leberzellen beschäftigt sind und zunächst wohl den Platz des nicht erkennbaren Cytoplasmas einnehmen. Es ist offenbar meist der Fettropfen, der eine solche mesenchymale Reaktion hervorruft, weil seine Abräumung längere Zeit beansprucht. So kann man manchmal auch innerhalb des Fettropfens segmentkernige Leukozyten finden. Nach einiger Zeit entsteht anstelle der zugrunde gegangenen Leberzelle ein Sternzell-Granulom (Abb. 2 d). Besonders deutlich

wird das, wenn mehrere benachbarte verfettete Leberzellen an einer Stelle zugrunde gingen. Nach der Behandlung eines schweren Schubes einer alkoholbedingten Leberschädigung ist solch ein Befund häufig zu erheben (Abb. 2 e). Manchmal entstehen dadurch typische epitheloid- und riesenzellige Granulome, deren Auftreten bei der Leberverfettung mit reichlich Zelluntergängen als Abraum-Reaktion erklärt werden kann und nicht - wie unter anderen Umständen - den Verdacht auf eine Tuberkulose oder einen Morbus Boeck erweckt.

Stärkere chronische toxische Leberschädigungen sind darüber hinaus durch das Auftreten cytolytischer Leberzell-Nekrosen gekennzeichnet, die oft schwer erkennbar sind. Zunächst trifft man sie am häufigsten in der Läppchenperipherie. Sie entstehen auf dem Boden einer pathologischen Zellschwellung (pathologisches Zellödem; hydropische Zellschwellung). Oft enthalten die solcherart degenerativ veränderten Leberzellen keinen Fettropfen. Das läßt darauf schließen, daß durch die chronische metabolische Schädigung die Synthese von Triglyceriden bereits längere Zeit unterbunden wurde. Der sicherste Hinweis auf diese Form des Zellunterganges ist der Befund am Zellkern. Als Kontrast zu einer außerordentlich großen Zelle mit einem meist ganz blassen Cytoplasma findet sich ein kleiner, oft sehr blasser Kern, in dem kein Nukleolus mehr nachweisbar ist. Der Kern scheint zu verdämmern, mitunter sind von ihm nur noch wolkige Reste zu sehen (Abb. 7).

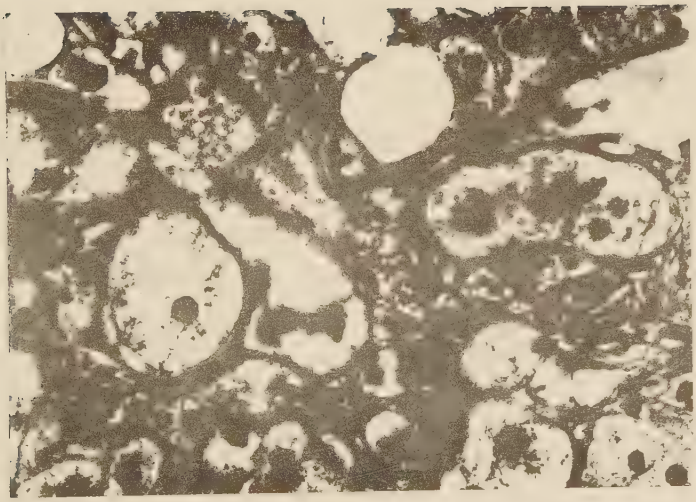

Abb. 7:

Läppchenzentrale Leberzell-Gruppe mit schwerer pathologischer Cytoplasma-Schwellung und cytolytischen Nekrosen. HE, Vergrößerung ca. 640-x.

Auch in der Nachbarschaft dieses Zellnekrosentyps findet man häufig an den Zellgrenzen eine auffällige Ansammlung segmentkerniger Leukozyten; wahrscheinlich läßt der toxische Membranschaden bereits frühzeitig Zellsubstanzen austreten, die leukotaktisch wirken.

Als Zwischenglied zwischen diesen typischen Formen der Koagulations-Nekrose auf der einen und der cytolytischen Nekrose auf der anderen Seite ist der Zelluntergang durch krümmeligen Zerfall zu verstehen (vgl. Abb. 8 b). Wieder kommt es dabei meist zu einer lokalen mesenchymalen Abraum-Reaktion.

Wenn nicht ausschließlich verfettete Leberzellen zugrunde gehen, wird das Auftreten einer größeren Zahl von cytolytischen Zelluntergängen von einem breiten Spektrum regressiver Cytoplasma-Veränderungen begleitet. Am häufigsten kommt dabei die pathologische Zellschwellung (Synonyme: hydropische Zelldegeneration; pathologisches Zellödem) vor (vgl. Abb. 7+8). Diese Veränderung ist als Ausdruck toxischer Zellschäden mit zellulärer Stoffwechselinsuffizienz bekannt und lichtoptisch (vgl. ALTMANN 1955) sowie elektronenoptisch (HÜBNER 1968; BANNASCH 1968, DAVID 1970) eingehend analysiert worden. Der Zelleib ist mächtig geschwollen, und im Paraffinschnitt mit Routine-Färbungen ganz blass. Im Cytoplasma sind die basophilen Ribonukleoproteide stark vermindert. Sie können färberisch überhaupt nicht mehr nachweisbar sein, oder aber

sie finden sich nur als schmaler Saum am Zellrand, vor allem in der Nachbarschaft des Gallepols oder kappenförmig in Kernnähe. Manchmal sind streifenförmige oder fetzige Cytoplasmaverdichtungen im hydropisch geschwollenen Zelleib zu sehen. Das pathologische Zellödem wird meist erklärt mit einer metabolisch bedingten Insuffizienz der Zellmembran, so daß es zum Einstrom extrazellulärer Flüssigkeit in das Grundplasma der Zelle kommt (vgl. ALTMANN 1955; HÜBNER 1968). Prinzipiell die gleiche morphologische Erscheinungsform wird aber in Paraffin-Schnitten mit Routine-Färbungen durch eine vermehrte Glykogen-Einlagerung in das Cytoplasma bewirkt und entsteht gleichfalls durch eine toxisch bedingte Stoffwechsel-Hemmung (vgl. BANNASCH 1968; KLINGE 1969 b). Durch intra-cytoplasmatische Glykogen-Ablagerungen kommt es zu einer deutlichen Verbreiterung des Cytoplasmas. Dieser Befund ist als leichtere Form der Schädigung bei zahlreichen toxischen Einflüssen zu beobachten. Er tritt am auffälligsten im Läppchenzentrum zutage und findet sich unter Alkohol-Einflüssen, aber auch als Ausdruck der diskretesten Form einer medikamentös bedingten Stoffwechsel-Alteration. Das Phänomen ist mit zahlreichen Medikamenten (z.B. Chlorpromazin, DAVID 1957) experimentell zu reproduzieren.

Die besten strukturellen Analogien zu den beschriebenen cytologischen Alterationen im menschlichen Punktatmaterial lassen sich aus Tierexperimenten finden, wo die Cytologie der chronischen Zellschädigung eingehend analysiert ist (vgl. ALTMANN 1955, BANNASCH 1968). Damit charakterisieren

sich also die Veränderungen bei chronischer Alkoholschädigung des Menschen ganz allgemein als Ausdruck einer länger währenden und schleichend verlaufenden Toxikose. Sie sind daher generell für Alkohol-Einflüsse weder pathognomisch noch beweisend. In der menschlichen Pathologie läßt sich von ihnen mit großer Wahrscheinlichkeit speziell auf Alkohol-Einflüsse schließen. Denn vergleichbare Veränderungen eines chronischen toxischen Zellschadens - vor allem in Verbindung mit den lokalen mesenchymalen Abraum-Phänomen - kommen sonst nur bei angeborenen Stoffwechsel-Erkrankungen vor. Insbesondere dann, wenn an anderen Stellen des Punktates eine wechselnde Zahl verfetteter Leberzellen zu sehen ist, stellt die Kombination all dieser cytologischen Merkmale einen ausreichend sicheren Hinweis auf die chronische Alkohol-Schädigung dar.

Die Wahrscheinlichkeit dieser Aussage wird noch verbessert durch den Nachweis des sog. alkoholischen Hyalins. Bei dieser charakteristischen Form regressiver Zellveränderungen handelt es sich um eigentümliche Cytoplasma-Verdichtungen, die in Routine-Präparaten homogen eosin gefärbt sind, teilweise mit angedeuteter Metachromasie. Einzelne Untersucher (z.B. PORTA et al. 1965) haben auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen angenommen, daß Riesenmitochondrien für dieses lichtoptische Bild verantwortlich sein könnten. Von den meisten Autoren (vgl. ALTMANN 1955; THALER 1962; EDMONDSON et al. 1967) wird es als Ausdruck

herdförmiger Untergänge im Cytoplasma der betroffenen Leberzelle gedeutet. Neuere elektronenmikroskopische Befunde von BIAVA (1964); BIAVA u. MUKHLOVA-MONTIEL (1965); SMUCKLER (1968); ISERI u. GOTTLIEB (1971) stützen eher die älteren lichtmikroskopischen Deutungen, die darauf hinauslaufen, daß es sich um fokale Cytoplasm Degradationen im Sinne von HRUBAN et al. (1963) ohne ein heitliches feinstrukturelles Substrat handelt. Dem entspricht, daß sog. alkoholisches Hyalin immer in mehr ode weniger weitgehend pathologisch geschwollenen Leberzelle auftritt.

Lichtoptisch kann man zwei Typen alkoholischen Hyalins unterscheiden (vgl. Abb 8). Der "klassischen Form" (MALLORY 1911), die meist gegen das pathologisch geschwollen sehr blasse übrige Cytoplasma nicht überall scharf abgegrenzt und fetzig verzweigt erscheint, läßt sich eine andere, tropfige, scharf begrenzte Form an die Seite stellen, die von THALER (1962) als "tropfige Entmischung" bezeichnet und die neuerlich, besonders von EDMONDSON et a (1967) eingehender erörtert wurde. Wie weit beide Formen einander bedingen, ist unklar. Während die "klassische Form" im wesentlichen auf Alkoholeinflüsse beschränkt is kommt nach den Erfahrungen THALER's (1962) die tropfige, schärfer begrenzte Form auch in anderen Fällen vor; wir selbst haben sie ebenso wie KLINGE (1969 b), außerdem unte Medikamenten-Einfluß gesehen (vgl. v. SEEBACH et al. 1972).

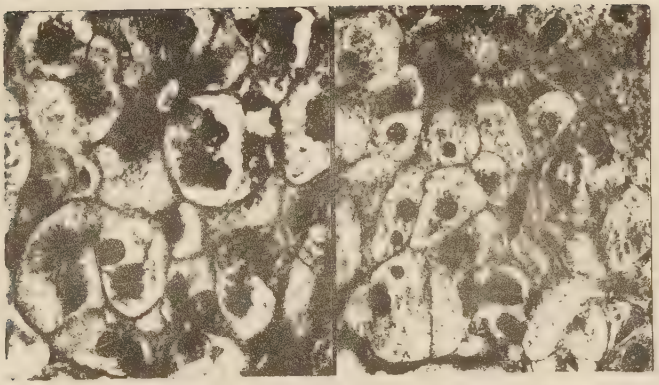

Abb. 8: (a und b):
Alkoholisches Hyalin. In a (links) die klassische Form (MALLORY), in b zusätzlich die scharfbegrenzte, blasser färbbare tropfige Form. In b unten Untergang einer Leberzelle mit krümmeligem Cytoplasma-Zerfall. Beide HE, Vergrößerung a 640-x; b 510-x.

Das feinstrukturelle Äquivalent dieser tropfigen Cytoplasma-Einlagerung ist noch nicht geklärt; es ist bisher strittig, ob es sich hier ebenfalls um fokale Cytoplasma-Degradationen nach Art sog. ergastoplasmatischer "Nebenkerne" (vgl. ALTMANN u. OSTERLAND 1961; THOENES u. BANNASCH 1962; BANNASCH 1968; OTTO 1971) oder um Riesenmitochondrien (ISERI u. GOTTLIEB 1971) handelt.

3.2. Fibrogenese

Die meisten der bei der alkoholischen Leberschädigung auftretenden Zellnekrosen ziehen also eine lokale mesenchymale Reaktion nach sich. Die mesenchymalen Zellelemente sind in erste Linie zunächst mit dem Abbau irreversibel geschädigter Parenchymzellen und den darin teilweise enthaltenen Lipoidsubstanzen befaßt. Im Läppchenparenchym handelt es sich dabei zumeist um Sternzellen und segmentkernige Leukozyten. Später treten bevorzugt in den portalen Dreiecken auch Lymphocyten auf. Sie sind möglicherweise als unspezifische Reaktion auf die mit dem Lymphstrom abtransportierten zellulären Abbauprodukte anzusehen. Diese Abbauprodukte sind als braunes Lipopigment nach größeren Zellausfällen nicht nur in Sternzellen, sondern auch in Bindegewebs-Makrophagen der portalen Felder unmittelbar nachzuweisen.

Wird nun ein regenerativer Parenchym-Ersatz durch toxische Einflüsse behindert, dann kommt es nach einiger Zeit

zur Aktivierung von Fibroblasten. Ihr Vorkommen ist in den Lebersinusoiden elektronenmikroskopisch nachgewiesen worden, wenngleich seltener, als es nach dem lichtmikroskopischen Anschein zu erwarten wäre (vgl. NICOLESCU u. ROUILLER 1967). Auch in den von ITO u. NEMOTO (1952) erstmals beschriebenen "Fettspeicherzellen" (auch Ito-Zellen genannt) sind Ruheformen von Fibroblasten vermutet worden (SCHNACK et al. 1966). Von den stimulierten Fibroblasten werden Protokollagen-Fibrillen gebildet, die dann extrazellulär zu Kollagenfasern ausreifen. Außerdem bilden die Fibroblasten für die Matrix der Kollagenfasern Mukopolysaccharide. In die ganzen Vorgänge sind Enzyme eingeschaltet, deren Vermehrung im Verlauf der Fibrogenese teils unmittelbar, teils über ihre Syntheseprodukte (Hydroxprolin, Mukopolysaccharide) nachweisbar ist (Lit. b. POPPER u. HUTTERER 197o; POPPER u. UDENFRIEND 197o). Dabei scheint es so zu sein, daß die Zwischenprodukte der Kollagen-Synthese - besonders Hydroxyprolin - im Überschuß gebildet und nicht quantitativ zu Kollagen umgewandelt, sondern in größeren Mengen im Harn ausgeschieden werden. Ausgangspunkt für die Faserbildung sind zunächst die portalen Dreiecke oder die Adventitia zentraler Gefäßstämme, deren ortsständige Fibrocyten schnell aktivierbar sind und in jedes Geschehen in ihrer Nachbarschaft unmittelbar eingreifen können. Innerhalb des Läppchenparenchyms stellt wahrscheinlich die Adventitia der kleinen intralobulären Gallengänge einen Ausgangspunkt für die fibroblastische Aktivität dar (vgl. POPPER u. HUTTERER 197o; POPPER und

UDENFRIEND 1970). Schließlich entsteht fibroblastische Aktivität auch entlang der Parenchymplatten. So entwickelt sich das charakteristische Bild einer fibrosierenden Gerüstsklerose entlang des ursprünglich argyrophilen Gitterfasergerüstes der Parenchymplatten (vgl. EDMONDSON et al. 1963; PORTA et al. 1965) mit besenreiserartig verzweigten kollagen Fasern (vgl. Abb. 9). Sie umgeben netzförmig einzeln oder zu wechselnd großen Gruppen zusammengelegene Leberzellen. Feinstrukturell kann man dabei nachweisen, daß die Sinusoide in diesen Bezirken anatomisch zu Kapillaren umgestaltet werden (SCHAFFNER u. POPPER 1963). Die normalerweise direkt das sinusoidale Lumen begrenzenden Leberzellen werden jetzt durch eine Basalmembran und teilweise sogar durch daran angelagerte kollagene Fasern vom sinusoidalen Blutstrom getrennt. Sie sind dadurch schlechter mit Blut versorgt und daher gegenüber allen möglichen Noxen empfindlicher. Daraus ergibt sich ein Circulus vitiosus, der zu weiteren regressiven Zellveränderungen und Zelluntergängen führen kann.

Lange Zeit hält sich die Bindegewebsvermehrung an die ursprüngliche, vorgegebenen Strukturen entlang der Parenchymplatten; denn zunächst gehen immer nur einzeln oder zu kleinen Gruppen zusammengelegene Leberzellen zugrunde und werden durch Kollagenfasern ersetzt. Dementsprechend prägt sich die fibrosierende Gerüstsklerose in den Bezirken am stärksten aus, in denen die intensivsten re-

Abb. 9:

Ausgedehnte sklerosierende Gerüstfibrose bei chronischem Alkoholismus. (841/72, 72-jähriger Mann, SGOT 11o mU, SGPT 3o,o mU, Bilirubin 3,4 mg%, alk. Phosphatase im Normbereich; laparoskopisches Bild wie bei chronischer Hepatitis mit geringem Ascites). HE, Vergrößerung ca. 33o-x.

gressiven Zellveränderungen und die meisten Nekrosen auftreten. Sowohl das Läppchenzentrum als auch die Läppchenperipherie können davon betroffen sein. Eine fibrosierende Gerüstsklerose läßt retrospektiv annehmen, daß ihr nicht massive Gruppenzellnekrosen, sondern fortwährende Einzelzellnekrosen vorausgegangen sind. Aus ihrem histologischen Bild allein sind - ähnlich wie bei der Verfettung - keine sicheren Rückschlüsse auf die Ätiologie möglich. Denn wiederum sind vielfältige Ursachen für ihre Entstehung anzuschuldigen. Aus Erfahrung weiß man aber, daß sie in der Mehrzahl der Fälle alkoholtoxisch bedingt ist. Sind daneben außerdem noch die charakteristischen regressiven zellulären Alterationen, die Vorstadien der Zellnekrosen, und die Zelluntergänge selbst nachweisbar (vgl. Abb. 9), so ergibt sich ein so typisches morphologisches Bild, so daß man im allgemeinen eine ätiologische Diagnose stellen kann. (BECKET et al. 1961; THALER 1962; EDMONDSON et al. 1963; PORTA et al. 1965; WEPLER 1969).

Ein weiteres Fortschreiten des Prozesses wird sich jetzt am schnellsten und nachhaltigsten in den netzförmig sklerosierten Arealen abspielen. Denn hier haben die Parenchymzellen die schlechtesten funktionellen Reserven und hier entstehen deshalb bevorzugt größere Gruppenzell-Ausfälle. Ihr bindegewebiger Ersatz schafft nun jene breiten bindegewebigen Narben, in denen hämodynamisch wirksame Gefäßverbindungen zwischen Läppchenperipherie und Läppchenzentrum entstehen können, die die normale Läppchenstruktur

aufbrechen und den cirrhotischen Läppchenumbau bewirken.

Je mehr Leberzellen zugrunde gehen, um so intensiver wird die mesenchymale Reaktion. Leukozyten und Sternzellen als Abraumelemente, Fibroblasten und Fibrocyten als Elemente der Fibrogenese treten stärker hervor. Dieses Phasenbild der alkoholischen Leberschädigung wird als "alkoholische Hepatitis" oder als "Fettleberhepatitis" bezeichnet. Die Anhäufung zellulärer Elemente - eine Folge der intensiven mesenchymchen Reaktion - dient allgemein als morphologische Rechtfertigung dafür. Man sollte sich aber darüber klar sein, daß der Beitrag der Morphologie zum allgemeinen Begriff der Entzündung in parenchymatösen Organen nicht besonders trennscharf ist (vgl. ROESSLE 1923). Ohne Kenntnis der Ätiologie bleibt eine mesenchymale Zellinfiltration mehrdeutig: Auch ein Myocardinfarkt erscheint morphologisch als Entzündung (MÖNCKEBERG 1924). Deshalb reicht der Nachweis einer Ansammlung mesenchymaler Zellelemente allein nicht aus, den auslösenden Prozeß eine Entzündung zu nennen. Das klassische feingewebliche Bild der Virushepatitis stellt eine empirisch erarbeitete morphologische Entität dar. Abweichungen vom gewohnten Bild durch ungewöhnliche Verlaufsvarianten oder durch einen ungünstigen Zeitpunkt der Biopsie schaffen differentialdiagnostische Schwierigkeiten (vgl. BIANCHI 1967). Weil bei der Virushepatitis die Beteiligung mesenchymaler Zellelemente von Anfang an

einen festen Bestandteil des morphologischen Bildes darstellt und sogar vor der klinischen Manifestation der Gelbsucht während des Prodromalstadiums in typischer Weise nachzuweisen ist (MALLORY 1947), halten wir es aus praktischen wie theoretischen Überlegungen für gerechtfertigt, die Bezeichnung "Hepatitis" in erster Linie auf die Virushepatitis zu beschränken. Eine Ausweitung des Begriffes ist da angebracht, wo das empirische Bild der "Leberentzündung" durch andere infektiöse Noxen reproduziert wird. Eine ganze Reihe als "Hepatitis" benannter Veränderungen erfüllt diese Bedingungen nicht, wie z.B. die Leberbeteiligung einer Mononucleose (vgl. WEPLER u. WILDHIRT 1968) und die Mehrzahl der sog. granulomatösen Hepatitiden. Insbesondere trifft das auch für die sog. unspezifisch-reaktive Hepatitis zu (vgl. z.B. MEISTER 1969, mit Diskussion), bei der pathologische Parameter am Leberparenchym meist völlig fehlen. Einwände dieser Art gelten sinngemäß auch für die toxischen Leberschäden (SMETANA 1963; KLINGE 1965; 1969 b), denn sie verursachen primär keine mesenchymale Reaktion. Auch ist ihre morphologische Abgrenzung in den Stadien leichter, in denen noch keine mesenchymale Reaktion eingesetzt hat.

Ebenso wie bei Alkoholkarenz die Verfettung (THALER 1962; IRSIGLER et al. 1969) und die regressiven Zellveränderungen rückbildungsfähig sind und neue Zellnekrosen nicht mehr auftreten, so ist die intraacinäre Gerüstfibrose längere Zeit noch reversibel (vgl. POPPER u. HUTTERER 197o; POPPER u. ORR 197o; HUTTERER et al. 197o). Das hängt damit

zusammen, daß neu gebildete kollagene Fasern eine kürzere Halbwertszeit haben als ältere und ihre Matrix aus sauren Mukopolysacchariden noch abgebaut werden kann. Das geschieht durch lysosomale Enzyme mesenchymaler Zellelemente. Im Abbau einer kollagenfaserigen Gerüstsklerose sind also - ebenso wie beim Aufbau - mesenchymale Zellelemente erforderlich, die nach dem Abbau eine gewisse Zeit noch nachweisbar sind. Das besagt, daß bei der Restitution eines typischen alkoholischen Leberschadens mit regressiven Veränderungen, mit Zelluntergängen und mit Fibrosierung das Nachhinken der mesenchymalen Aktivität die Phase der "Fibrolyse" anzeigt. Der Vermehrung mesenchymaler Zellelemente kommt demnach in der Restitutionsphase eine dem Bild der Schädigungsphase mit Abraum-Reaktion und Fibrogenese geradezu konträre Bedeutung zu, die allenfalls das Elektronenmikroskop und evtl. biochemische Untersuchungen aufdecken können. Im Lichtmikroskop ist dieses Stadium nicht zu erkennen. Es ergibt sich dabei ein der chronisch-aggressiven Hepatitis nahezu identisches Bild (Abb. 1o), dessen nichtentzündliche Natur nur bei Kenntnis der morphologischen Vorstadien erkannt werden kann.

3.3. Probleme des regeneratorischen Zellersatzes bei der alkoholischen Leberschädigung.

Jede Organschädigung, die mit Zelluntergängen einhergeht, löst Regenerationsvorgänge aus. Die molekularbiologischen

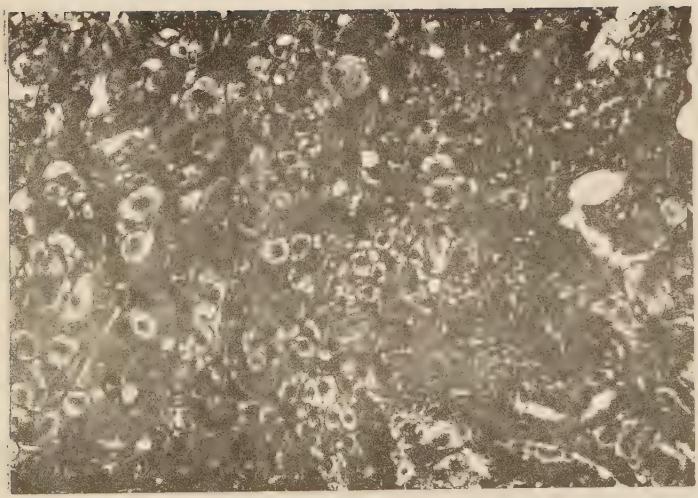

Abb. 1o:

Portale Fibrosierung mit dichter Rundzell-Ansammlung und etwas unscharfe Begrenzung der portalen Dreiecke gegen das Parenchym nach 6-wöchiger stationärer Behandlung einer Leberverfettung mit reichlich Zelluntergängen, die morphologisch bei der Erstpunktion etwa der Abb. 3 entsprach. Jetzt Kontrollpunktat zur Entlassung mit biochemischen Normalbefunden (E.Nr. 7323/7o, 19-jähriger Hilfsarbeiter), HE, Vergrößerung ca. 26o-x.

Mechanismen, die in der Lage sind, diese regeneratorischen Vorgänge auszulösen und zu steuern, sind im wesentlichen unbekannt (vgl. BULLOUGH 1965; ALTMANN 1966). Durch zahlreiche experimentelle Einzelarbeiten ließ sich jedoch ein Konzept über den Ablauf der einzelnen Schritte und deren mögliche Modifikationen entwickeln (vgl. BUCHER 1963; 1967; ALTMANN 1966; STÖCKER 1966), das sich in seinen Grundsätzen auch auf den Menschen übertragen läßt (KLINGE 1969 a). Für die alkoholische Leberschädigung des Menschen sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der experimentellen Pathologie (vgl. ALTMANN 1966; BUCHER 1963; BUCHER 1967; KLINGE 1969 a; STÖCKER 1966), von Bedeutung, die besagen, daß mit einem maximalen Regenerationsimpuls kaum zu rechnen ist. Denn meist gehen bei der alkoholischen Leberschädigung nur einzelne oder in kleinen Gruppen zusammengelegene Leberzellen zugrunde, was insbesondere für das Anfangsstadium der unkomplizierten Leberverfettung gilt. Obwohl die Zelluntergänge in Relation zum Gesamtorgan zu beträchtlichen Parenchymverlusten führen können, wird der Schwellenwert von ca. 30 %, der die Umstellung auf den kompensatorischen Proliferations-Modus auslöst, sicherlich nicht erreicht. Erst wenn bei einer chronischen Schädigung zur Summe der Einzelzellnekrosen ausgedehntere Gruppenzelluntergänge hinzukommen, könnte dies erwartet werden. Letzteres spielt sich aber meist in Organen ab, in denen bereits zahlreiche regressive Leberzellveränderungen eingetreten sind und in denen die Verfettung oft nicht mehr das Leitsymptom der alkoholischen Schädigung ist. Hierbei werden die Regenerationsabläufe durch hemmende Einflüsse der

Noxe beeinflußt. Sie können u.a. den Schwellenwert für die Umschaltung auf den schnellen Proliferations-Modus erhöhen und den Teilungsablauf modifizieren. Diese alkohol-toxisch bedingte Hemmung der Regenerationsabläufe läßt sich an menschlichen Leberpunktaten vielfach direkt erkennen: In Frühpunktaten von schweren chronischen Alkoholintoxikationen wird oft jede mitotische Aktivität vermißt, obwohl zahlreiche Leberzellnekrosen nachweisbar sind. Werden die Patienten dagegen nach 8 - 10-tägiger absoluter Alkoholkarenz, wie sie bei stationärer Krankenhausbehandlung durchgeführt wird, punktiert, findet man nicht selten ganz auffällige Anhäufungen von Kernteilungsfiguren; nach Wegfall der Noxe läuft nun die Regeneration ungestört ab (vgl. Abb 11).

Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß die mesenchymalen Organanteile der Leber an jeder parenchymatösen Regeneration erst sekundär teilnehmen (vgl. ABERCHROMBIE und HARKNESS 1951; ATERMANN 1954; BUCHER 1963; 1967; EDWARDS u. KOCH 1964; ALTMANN 1966; KLINGE 1969 a). Die mesenchymalen Vorgänge hinken den parenchymatösen Neubildungen nach, möglicherweise werden sie erst durch die Regenerationsabläufe im Parenchym in Gang gesetzt. Dann durchlaufen sie ebenso wie die parenchymatösen Zellelemente alle Phasen des Generationscyclus bis hin zur mitotischen Zellteilung. Dementsprechend sind sie ebenfalls autoradiographischen Untersuchungen zugänglich. Wird das auslösende Regelsystem aber durch Einwirkungen

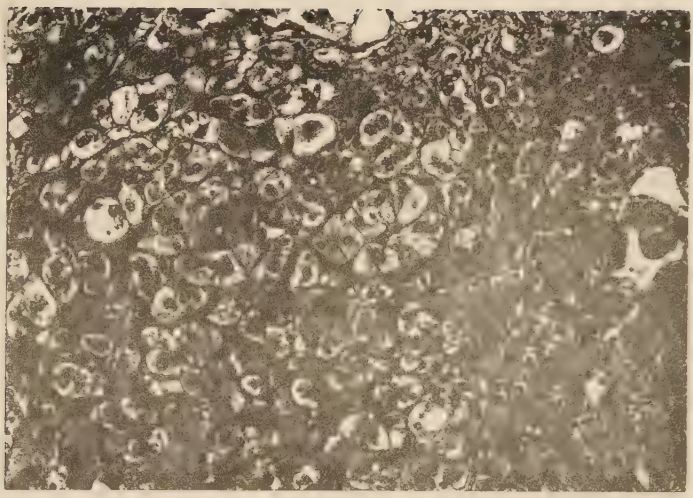

Abb. 11:

Regenerierter Bezirk (rechts, dunkle Zellgruppe) neben alter Zellgruppe mit hellem, glykogenreichen, breiterem Cytoplasma und regressiven Veränderungen (alkoholisches Hyalin, pathologische Zellschwellung, Einzelzell-Nekrosen) nach 3-wöchiger stat. Behandlung eines schweren Schubes (Bilirubin 3,8 mg%, Transaminasen über 100), klinisch zunächst Verdacht auf Hepatitis. Noch nirgends kompletter Läppchenumbau. 56-jähriger Mann (9653/69). HE, Vergrösserung ca. 205-x.

regulationshemmender Noxen gestört, verändern sich die beschriebenen Abläufe. So kommt es beim Ausbleiben einer adäquaten Parenchym-Regeneration zu einer Bindegewebsvermehrung, die man als Vakatwucherung bezeichnen kann (vgl. FRISCHMANN 1932). Angeregt wird sie möglicherweise durch die Anwesenheit der mesenchymalen Abraumzellen, die ja regelmäßig an den Stellen untergegangener Leberzellen gehäuft anzutreffen sind. Autoradiographisch kann man dann nachweisen, daß es ganz überwiegend Bindegewebszellen sind, die eine DNS-Synthese durchmachen und damit ihre Zellteilung vorbereiten (LEEVY 1966). Daraus darf aber nicht geschlossen werden, daß hier eine primäre Bindegewebsvermehrung abläuft, die das Parenchym verdrängt. Ebenso wenig darf man daraus eine direkte Stimulation der Bindegewebs-Proliferation durch den Alkohol ableiten.

3.4. Die Leberzirrhose als morphologisches Phasenbild der Alkoholschädigung.

Man kann heute aufgrund morphologischer und klinischer Befunde davon ausgehen, daß größere Alkoholmengen für die Leber eine toxische Noxe darstellen. Der Ablauf einer chronischen Alkoholschädigung der Leber kann über die Verfettung zur Zirrhose führen. Die klinischen Befunde, die dabei zu erheben sind, liefern keine sicheren Aussagen über das momentane Entwicklungsstadium. Daher werden die einzelnen Phasen dieses Entwicklungsganges aufgrund ihrer morphologischen Bilder abgegrenzt, womit

gleichzeitig eine prognostische Aussage verknüpft wird. Die im deutschsprachigen Bereich gebräuchlichste Gliederung stammt von KALK (1965). Ausgehend von den axiomatischen Vorstellungen KALK's über die Pathogenese der Leberzirrhose (vgl. SCHMID 1966) werden hierbei in der späteren Entwicklung lediglich die Veränderungen am Bindegewebe berücksichtigt. Sie aber sind nicht in der Lage, eine Aussage über die derzeitige Progredienz oder über die Prognose eines Prozesses zu machen. Außerdem ist der Rahmen des Stadiums II der alkoholischen Leberschädigung nach KALK zu weit gezogen, so daß darin Entwicklungsphasen unterschiedlicher prognostischer Wertigkeit anzutreffen sind.

Betrachtet man die morphologische Hauptlinie der Entwicklung einer alkoholischen Leberschädigung von der Verfettung zur Zirrhose, so ergibt sich nahezu von selbst eine Abgenzung von - keineswegs scharf gegeneinander abgehobenen - Phasenbildern. Ihre Dauer hängt von individuellen, wahrscheinlich in erste Linie enzymgenetischen Gegebenheiten ab und ist zudem dosisabhängig. Die 1. Phase ist durch eine unkomplizierte Leberverfettung gekennzeichnet. Die 2. Phase wird charakterisiert durch Zelluntergänge. Zunächst sind es nur verfettete Leberzellen, die zugrunde gehen. Im weiteren Verlauf treten regressive Zellveränderungen hinzu, die wahrscheinlich in noch stärkerem Maße als die Verfettung die Lebensdauer der betroffenen Leberepithelien verkürzen und daher sicher zum größeren Teil den Zelltod verursachen. In so geschädigten Zellen scheint die

Triglycerid-Synthese gestört zu sein, denn sie enthalten meist keine Fettropfen mehr. Welche dieser beiden Schädigungsgrade auch immer den Untergang einer Einzelzelle verursacht, er zieht in jedem Fall eine lokale mesenchymale Abraumreaktion nach sich. Durch Hemmung der parenchymatösen Regeneration als eine zusätzliche, oft nicht bedachte Wirkung des Alkohols als toxische Noxe, kommt es schließlich zu einer zunehmenden Kollagenisierung des Gitterfasergerüstes der Parenchymplatten (sklerosierende Gerüstfibrose). Sie muß daher als die 3. Phase gegenüber dem vorhergehenden Bild mit Zelluntergängen und mesenchymaler Reaktion ohne Bindegewebsvermehrung abgegrenzt werden. Wegen der zunehmenden Behinderung des Stoffaustausches zwischen dem sinusoiden Blutstrom und den Leberzellen und der daraus resultierenden erhöhten Empfindlichkeit gegen Noxen jeder Art kommt dieser Phase eine besondere prognostische Bedeutung zu. Sie ist das Stadium das in den zirrhotischen Leberumbau münden kann. Unsere Vorstellungen über die charakteristischen Zwischenbilder des morphogenetischen Ablaufs bei der chronischen alkoholischen Leberschädigung stimmen in ihren Grundzügen mit denen LEEVY's (197o) überein.

Das Endstadium die Leberzirrhose entsteht in der Regel nach Gruppenzelluntergängen in Bezirken mit sklerosierender Gerüstfibrose und zwar dadurch, daß nun breitere bindegewebige Narbenzüge zwischen Läppchenperipherie und Läppchenzentrum entstehen. Damit treten aber neue Gesetzmäßigkeiten

ins Spiel, die von der Ätiologie der Zirrhose im Einzelfall unabhängig sind. Sie haben ihren Ursprung in den hämodynamischen Umgestaltungen, die eines der wichtigsten Charakteristika der Leber darstellen (vgl. POPPER u. HUTTERER 197o; POPPER u. ORR 197o). Dadurch kommt es jetzt zu fortschreitenden Parenchymuntergängen auch dann, wenn die auslösende Noxe nicht mehr einwirkt (ALTMANN 1961). Dieser Ablauf folgt eigenen Gesetzen und führt dazu, daß eine Zeitlang nach Ausbildung eines kompletten zirrhotischen Leberumbaus die Art der Entstehung nicht mehr abzulesen ist. Anfangs kann man nämlich eine alkoholbedingte Leberzirrhose oft noch an besenreiserartig verzweigten kollagenen Faserstrukturen (sklerosierende Gerüstfibrose) innerhalb der Pseudolobuli, an meist relativ schmalen Bindegewebsnarben und an einer zwischen den einzelnen Pseudolobuli wechselnd stark ausgebildeten Verfettung erkennen. Daneben ist sie bei der Laparoskopie oder bei der Sektion zunächst als kleinknotig klassifizierbar und ihre Knötchen sind meist gleich groß. Dies zeigt, daß ihre Entwicklung formalgenetisch durch chronisch schleichende Zelluntergänge und einer damit verbundenen Regenerationshemmung bestimmt wurde. Sicherlich gingen diesem Entwicklungsstadium keine einzeitig oder mehrzeitig abgelaufenen ausgedehnten Parenchymuntergänge voraus. Durch das eigengesetzliche Fortschreiten der Parenchymuntergänge verändert sich die ursprüngliche Gestalt. Es entwickelt sich nun ein morphologischer Endzustand, der durch breite narbige Bindegewebszüge und unregelmäßige Regenerat-Knoten gekennzeichnet ist und der

als "postnekrotische Leberzirrhose" nach größeren einzeitigen oder mehrzeitigen Parenchymuntergängen bekannt ist (vgl. RUBIN u. POPPER 1967). Jetzt sind Art oder Zeitpunkt der auslösenden Prozesse nicht mehr auszumachen (ALTMANN 1961).

Die Entwicklung einer kompletten Leberzirrhose ist keine obligate Spätfolge einer chronischen alkoholischen Leberschädigung, denn sie entwickelt sich nur in 1o - 3o % aller Fälle mit intensiver chronischer Alkoholexposition. Das mag teilweise auf individuelle enzymgenetische Gegebenheiten, teils auch auf äußere Umstände zurückzuführen sein. Dabei kann es von Bedeutung sein, daß beim Auftreten von Beschwerden - Alkohol wird oft "nicht mehr so gut vertragen" - der Alkoholkonsum eingeschränkt oder ganz eingestellt wird.
Es soll schließlich noch einmal betont werden, daß die Entwicklung einer kompletten alkoholischen Leberzirrhose nicht aus dem Stadium der Verfettung heraus erfolgt, sie entsteht vielmehr aus einem morphologischen Phasenbild, das in der Gesamtheit der histologischen Veränderungen als das Bild einer chronischen Toxikose erkennbar und in der menschlichen Punktat-Diagnostik für Alkohol-Einflüsse weitgehend charakteristisch ist. Eine Leberzell-Verfettung spielt dabei nicht mehr die Rolle des feingeweblichen Leitsymptoms.

4. Zusammenfassung

Die Entwicklungsphasen der alkoholischen Leberschädigung des Menschen werden aufgrund morphologischer Kriterien dargestellt, zu klinischen Parametern in Beziehung gesetzt, und häufig verwendete terminologische Begriffe - insbesondere jener der alkoholischen ("Fettleber"-) Hepatitis - auf ihre Brauchbarkeit für das Gespräch zwischen Kliniker und Morphologen überprüft. Dabei erweist sich, daß die morphologische Punktat-Diagnostik aufgrund der engen Analogie von Struktur und Funktion die derzeit schärfsten Aussagen über das momentane Stadium und über das momentane Ausmaß der alkoholischen Leberschädigung liefern kann.

Unsere Aussage stützt sich auf die Analyse von 757o Leberpunktaten der Jahre 1966 - 1972 des Pathologischen Instituts der Universität des Saarlandes.

Die Morphologie der Parenchymschädigung läßt sich drei - freilich keineswegs scharf gegeneinander abgrenzbaren - Phasenbildern zuordnen, die durch klinische und biochemische Parameter nur unvollständig zu charakterisieren sind:

1. Eine Parenchymverfettung unterschiedlicher Intensität und topographischer Lokalisation ist das Leitsymptom der frühen Schädigungsphase. Sie gilt prinzipiell für

die Noxe Alkohol, ist jedoch nicht für sie spezifisch.

2. Parenchymschädigung mit Zelluntergängen.
Vom Zelluntergang werden zunächst verfettete Leberzellen betroffen, bei weiterer Progredienz aber vorwiegend chronisch-toxisch geschädigte Zellen, die meist die weitgehend charakteristischen regressiven Cytoplasma-Veränderungen zeigen, oft aber keine cytoplasmatische Fetteinlagerungen mehr enthalten. In den prognostisch bedeutsameren Entwicklungsphasen verliert demnach die Verfettung ihre Eigenschaft als Leitsymptom. Unabdingbar ziehen die Formen des Zelluntergangs eine mesenchymale Abraum-Reaktion nach sich, die mit der Art der Mesenchym-Beteiligung bei einer Hepatitis unter allgemeinpathologischen Gesichtspunkten keine Gemeinsamkeiten hat.

3. Bindegewebsvermehrung.
Im Rahmen der schleichenden Zelluntergänge kommt es zu einer Bindegewebsvermehrung, die anfangs nur entlang des Gitterfasergerüstes der Parenchymplatten als sklerosierende Gerüstfibrose auftritt. Auf die Bedeutung einer toxischen Hemmung der Regenerationsfähigkeit wird dabei eingegangen. Dieses Stadium kann durch weitere Parenchymausfälle in Form cytolytischer Gruppenzellnekrosen mit fortgeschrittenen regressiven Veränderungen in eine Zirrhose münden.

Die Leberzirrhose folgt eigenen, vorwiegend durch die veränderte Hämodynamik bestimmten Gesetzmäßigkeiten; sie ist keine obligate Spätfolge der alkoholischen Leberschädigung und sollte deren morphogenetischen Phasenbildern nicht mehr zugerechnet werden.

Literaturverzeichnis

1. Abercrombie, M. und R.D. Harkness:
The growth of cell populations and the properties in tissue culture of regenerating liver of the rat.
Proc. Roz. Soc. (1951); 138: 544 - 561

2. Addison, T.:
Observations on fatty degeneration of the liver.
Guy's Hosp. Rep. (1836), 1: 476 ff.

3. Altmann, H.-W.:
Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas.
Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, pp: 419-612.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955

4. Altmann, H.-W.:
Entstehung und Abgrenzung der Leberzirrhosen.
Gastroenterologia (1961); Suppl. ad 95: 7 - 29

5. Altmann, H.-W.:
Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. (1966); 5o: 15 - 51

6. Altmann, H.-W. und U. Osterland:
Über cytoplasmatische Wirbelbildungen in den Leberzellen der Ratte bei chronischer Thioacetamidvergiftung.
Beitr. path. Anat. (1961); 124: 1 - 18

7. Atermann, K.:
Studies in fibrosis of the liver induced by carbon tetrachloride I. Relation between hepatocellular injury and new formation of fibrous tissue.
Arch. Path. (1954); 57: 1 - 11

8. Bannasch, P.:
The cytoplasm of hepatocytes during carcinogenesis.
Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1968

9. Beckett, A.G., A.V. Livingstone und K. R. Hill:
Acute alcoholic hepatitis.
Brit.med. J. (1961); 2: 1113 - 1119

1o. Bianchi, L.:
Punktat-Morphologie und Differentialdiagnose der Hepatitis.
Bern- Stuttgart: H. Huber 1967

11. Bianchi, L. und M. Michatsch:
Alkohol und Cholestase.
In (31), Alkohol und Leber: pp 363 - 371.
Stuttgart-New-York: Schattauer 1971

12. Biava, C.:
Mallory alcoholic hyalin: a heterofore
unique lesion of hepatocellular ergatoplasm.
Lab. Invest. (1964); 13: 3o1 - 32o

13. Biava, C. und M. Mukhlova-Montiel:
Electron microscopic observations on councilman-like
acido-philic bodies and other forms of acidophilic
changes in human liver cells.
Amer. J. Path. (1965); 46: 775 - 8o2

14. Bode, Ch. und H. Goebell:
Zur Pathogenese der durch Alkohol induzierten
Fetteinlagerung in die Leber.
Klin. Wschr. (1971); 49: 12o1 - 12o9

15. Böhle, E.:
Biochemie der Leberschädigung durch Alkohol.
In: H. A. Kühn und H. Liehr (Hrsg.):
Aktuelle Hepatologie, pp 6o - 69.
Stuttgart: G. Thieme 1969

16. Böhle, E., W. Erb. und W. Siede:
Alkohol und Fettleber.
Internist (1968); 6: 247 - 255

17. Bucher, N. L. R.:
Regeneration of mammalian liver.
Int. Rev. Cytol. (1963); 15: 245 - 3oo

18. Bucher, N. L. R.:
Experimental aspects of hepatic regeneration.
New.Engl. J. Med. (1967); 277: 686 - 696, 738 - 746

19. Bullough, W.:
Mitotic and functional homeostasis.
Cancer Res. (1965); 25: 1683 - 1727

2o. Christoffersen, P.:
The incidence and frequency of Mallory bodies in 1,1oo
consecutive liver biopsies.
Acta path. microbiol. scand. (197o); 78: 395 - 4oo

21. David, H.:
Experimentelle Leberveränderungen nach kurzfristiger und chronischer Gabe von Chlorpromazin.
Z. ges. exp. Med. (1957); 128: 471 - 481

22. David, H.:
Zellschädigung und Dysfunktion.
In: Protoplasmatologia - Handbuch der Protoplasmaforschung.
Bd. X/1, Wien-New-York: Springer 197o

23. Dittrich, H.:
Fettleber und Eisenstoffwechsel, Experimentelle und klinische Probleme.
Münch. med. Wschr. (1965), 1o7: 2o55 - 2o66

24. Edmondson, H.A., R.L. Peters, T.B. Reynolds und O.T. Kuzma:
Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic:
a recognizable clinical syndrome.
Ann. intern. Med. (1963); 59: 646 - 673

25. Edmondson, H.A., R.L. Peters, H.H. Frankel und S. Borowsky:
The early stage of liver injury in the alcoholic.
Medicine (Balt.) (1967), 46: 119 - 129

26: Edwards, J. L. and A. Koch:
Parenchymal and litteral cell proliferation during liver regeneration.
Lab. Invest. (1964); 13: 32 - 43

27. Engel, A. und T. Larsson (Hrsg.):
Alcoholic cirrhosis and other toxic hepatopathies.
Stockholm: Nordiska Bokhandelns Förlag 197o

28. Franken, F. H.:
Die Leber und ihre Krankheiten. Zweihundert Jahre Hepatologie.
Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag 1968.

29. Frischmann, F.:
Das Verhalten des Bindegewebsgerüstes der Leber des Menschen beim Wachstum und Altern.
Z. mikr.-anat. Forsch. (1932); 31: 635 - 648

3o. Fuchs, T., H. Immich und R. Nedden:
Quantitative Beziehungen zwischen sero-chemischen Befunden, Verfettungsgrad der Leber, Alkoholkonsum und Körpergewicht in einem diabetischen und nichtdiabetischen Kollektiv mit Leberverfettung.
Med. Welt (1971); 22: 392 - 399

31. Gerok, W., K. Sickinger und H.H. Hennekeuser (Hrsg.):
Alkohol und Leber
Stuttgart-New-York: F. K. Schattauer 1971

32. Green, J., S. Mistilis und L. Schiff:
Acute alcoholic hepatitis.
Arch. int. Med. (1963); 112: 67 - 78

33. Gros, H. und E. Mühler:
Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber.
Med. Klin. (1965); 6o: 125 - 129

34. Hargreaves, T.:
The liver and bile metabolism.
New-York: Appleton-Century-Crofts 1968

35. Hruban, Z., B. Spargo, H. Swift, R.W.Wissler u. R.G.Kleinfeld:
Focal cytomplasmic degeneration.
Amer. J. Path. (1963); 42: 657 - 683

36. Hübner, G.:
Die pathischen Reaktionen des Lebergewebes. Eine elektronenmikroskopische Studie.
Stuttgart: G. Fischer 1968

37. Hutterer, F., M. Eisenstadt und E. Rubin:
Turnover of hepatic collagen in reversible and irreversible fibrosis.
Experientia (197o); 26: 244 - 246

38. Irsigler, K., E. Keibel, K. Kryspin-Exner und W. Mildschuh:
Rückbildungstendenzen der alkoholischen Leberschädigung unter Abstinenzbedingungen.
Acta hepato.-splenol. (1969); 16: 356 - 371

39. Iseri, O. A. und L. S. Gottlieb:
Alcoholic hyalin and megamitochondria as separate and distinct entities in liver disease associated with alcoholism.
Gastroenterology (1971); 6o: 1o27 - 1o35

40. Isselbacher, K. J., E. A. Carter und S. Lui:
Pathogenesis of the acute alcohol-induced fatty liver in animals.
In: (31), Alkohol und Leber, pp. 189 - 200.
Stuttgart-New-York: F. K. Schattauer 1971

41. Ito, T. und M. Nemoto:
Über die Kupfferschen Sternzellen und die "Fettspeicherungszellen" (fat-storing cells) in der Blutkapillarenwand der menschlichen Leber.
Okajima Foli, Anat. Jap. (1952); 24: 243 - 258

42. Jones, A. L. und D. W. Fawcett:
Hypertrophy of the agranular endoplasmatic reticulum in hamster liver induced by phenobartibal (with a review of the functions of this organelle in liver)
J. Histochem. Cytochem. (1966); 14: 215 - 232

43. Jones, D.P., M.S. Losowsky, C.S. Davidson und C.S. Lieber:
Effects of ethanol on plasma lipids in man.
J. Lab. Clin. Med. (1963); 62: 675 - 682

44. Jones, D.P., E.S. Permann und C.S. Lieber:
Free fatty acid turnover and triglyceride metabolism after ethanol ingestion in man.
J. Lab. Clin. Med. (1965); 66: 804 - 814

45. Kalk, H.:
Über die Fettleber.
Münch. Med. Wschr. (1965); 23: 1141 - 1147

46. Kautzsch, E.:
Haemsynthesestörung bei Leberkrankheiten.
Med. Klin. (1962); 57: 1731 - 1734

47. Klinge, O.:
Toxische Hepatose bei Halothannarkose.
Klin. Wschr. (1965); 43: 1042 - 1049

48. Klinge, O.:
Probleme der Leberregeneration.
In: H. A. Kühn und H. Liehr (Hrsg.):
Aktuelle Hepatologie, pp. 13 - 22.
Stuttgart: Georg Thieme 1969 a

49. Klinge, O.:
Formen und Kennzeichen toxischer Hepatosen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. (1969 b); 53: 298 - 303

5o. Klinge, O.:
Intrahepatische Cholestase und hepatozellulärer Alkoholschaden.
In: (31), Alkohol und Leber, pp. 373 - 379.
Stuttgart: F. Schattauer 1971

51. Knick, B.:
Aktuelle Probleme der Fettleber.
Deutsch. Med. J. (1968); 1o: 389 - 394

52. Kuhn, D., J. Meisner, A. Wagner und G. Neuber:
Passagere hämolytische Anämie bei Hyperlipämie und Leberschädigung infolge Alkoholismus (Zieve-Syndrom).
Deutsch. med. Wschr. (1966); 91: 1634 - 164o

53. Kremer, G.J., F.K. Kössling, H.J. Lange und N. Victor:
Bestimmung des Fettgehaltes in der Leber. Chemische und histologische Untersuchungen an 15o Leberpunktaten.
Deutsch. med. Wschr. (1969 a); 94: 163 - 169

54. Kremer, G.J., F.K. Kössling, H.J. Lange und N. Victor:
Möglichkeiten und Grenzen des Punkt-Treff-Verfahrens zur Bestimmung des Fettgehaltes im bioptischen Leberschnittpräparat.
Klin. Wschr. (1969 b); 47: 896 - 9o2

55. Leevy, C. M.:
Fatty liver: A study of 27o patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature.
Medicine (Balt.) (1962); 41: 249 - 276

56. Leevy, C. M.:
Hard liquors and cirrhosis.
In: (27), Alcoholic cirrhosis and other toxic hepatopathies, pp. 283 - 295
Stockholm: Nordiska Bokkhandelns Förlag 197o

57. Leevy, C. M.:
Abnormalities of hepatic DNA-synthesis in man.
Medicine (Balt.) (1966); 45: 423 - 432

58. Lelbach, W. K.:
Leberschäden bei chronischem Alkoholismus.
Acta hepato.-splenol. (1966); 13: 321 - 349

59. Lelbach, W. K.:
Zur leberschädigenden Wirkung verschiedener Alkoholika.
Dtsch. med. Wschr. (1967); 92: 233 - 238

6o. Lieber, C.S.:
Pathogenesis of fatty liver following prolonged ethanol consuption in man.
In: (31), Alkohol und Leber, pp. 2o7 - 22o
Stuttgart-New-York: F. K. Schattauer 1971 c

61. Lieber, C. S.:
Origin and pathogenesis of fatty acid accumulation in the liver duringprolonged ethanol consumption.
In: (66), Metabolic changes induced by alcohol, pp. 212 - 216
Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1971 d

62. Lieber, C. S. und L. M. De Carli:
Effect of ethanol on cholesterol metabolism.
Clin. Res. (1964); 12: 274

63. Lieber, C. S. und E. Rubin:
Ethanol - a hepatotoxin drug.
Gastroenterology (1968); 54: 642 - 646

64. Mallory, F. B.:
Cirrhosis of the liver: Five different types of lesions from which it may arise.
Bull. Johns Hopkins Hosp. (1911); 22: 69 - 75

65. Mallory, F. B.:
The pathology of epidemic hepatits.
J. Amer. Med. Ass. (1947); 134: 655 - 661

66. Martini, G. A. und Ch. Bode (Hrsg.):
Metabolic changes induced by alcohol.
Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1971

67. Martini, G. A. und W. Dölle:
Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol.
Deutsch. med. Wschr. (1965); 18: 793 - 799

68. Meister, P.:
Die unspezifische (reaktive) Hepatitis. Morphologische Definition und klinische Bedeutung.
Verh. Dtsch. Ges. Path. (1969); 53: 31o - 318

69. Mönckeberg, J. G.:
Erkrankungen des Myocards und des spezifischen Muskelsystems.
In: Henke, F. und Lubarsch, O. (Hrsg.): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, pp 29o - 555
Berlin: Springer 1924

7o. Nicolescu, P. und Ch. Rouiller:
Beziehungen zwischen den Endothelzellen der Lebersinusoide und den von Kupferschen Sternzellen. Elektronenmikroskopische Untersuchung.
Z. Zellforsch. (1967); 76: 313 - 338

71. Otto, H. F.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hepato-"Toxizität" von Triparanol.
Beitr. Path. (1971); 142: 177 - 193

72. Overbeck, E.:
Über physiologische und pathologische Fettablagerungen in der Leber bei Haussäugetieren.
Virchows Arch. Path. Anat. (1943); 31o: 458 - 492

73. Pequignot, G.:
Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Lebercirrhosen in Frankreich.
Münch. Med. Wschr. (1961);1o3: 1464 - 1468

74. Popper, H. und F. Hutterer:
Hepatic fibrogenesis and disturbance of hepatic circulation.
Ann. N. Y. Acad. Scie. (197o); 17o: 88 - 89

75. Popper, H. und W. Orr:
Current concepts in cirrhosis.
Scand. J. Gastroent. (197o); 6: 2o3 - 222

76. Popper, H. und F. Schaffner:
Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis.
Progr. Liven Dis. (197o); 3: 336 - 354

77. Popper, H. und S. Udenfriend:
Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations.
Amer. J. Med. (197o); 49: 7o7 - 721

78. Popper, H., Szanto, P. B. und M. Partharathy:
Florid cirrhosis.
Amer. J. Clin. Path. (1955); 25: 889 - 9o1

79. Porta, E. A., B. J. Bergmann und A. A. Stein:
Acute alcoholic hepatitis.
Amer. J. Path. (1965); 46: 657 - 689

8o. Porta, E. A., O. R. Koch und W. S. Hartroft:
Recent advances in molecular pathology: a review of the effects of alcohol on the liver.
Exper. Molec. Path. (197o); 12: 1o4 - 132

81. von Rokitansky, C.:
Skizze der Größen- und Formabweichungen der Leber.
Med. Jb. d. k.k. österreich. Staates (1839); 29 (2o): 557 ff.

82. Rösch, D. und J. Weise:
Vergleichende Untersuchungen bei Fettlebern verschiedener Ätiologie und Stadien hinsichtlich der Klinik und Funktionsdiagnostik.
Acta hepato-splen. (1971); 18: 1o4 - 119

83. Rössle, R.:
Referat über Entzündung.
Verh. Deutsch. Ges. Path. (1923); 19: 18 - 68

84. Rubin, E. und C. S. Lieber:
Alcoholism. alcohol and drugs.
Science (1971); 172: 1o97 - 11o2

85. Rubin, E. und H. Popper:
Evolution of human cirrhosis deduced for observations in experimental animals.
Medicine (Balt.) (1967); 46: 163 - 183

86. Sachs, H. W.:
Über Leberverfettung.
Virchows Arch. path. Anat. (1941); 3o7: 253 - 28o

87. Schaffner, F. und H. Popper:
Capillarisation of hepatic sinusoids in man.
Gastroenterology (1963); 44: 239 - 242

88. Schmid, M.:
Die chronische Hepatitis.
Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1966

89. Schnack, H., L. Stockinger und F. Wewalka:
Die Bindegewebszellen des Dissé'schen Raumes in der menschlichen Leber bei Normalfällen und pathologischen Zuständen.
Wien. klin. Wschr. (1966); 78: 715 - 724

9o. v. Seebach, H. B., G. Leube und P. Hesoun:
Lebervergrößerung unter chronischer Pharmakotherapie und ihre diagnostischen Kriterien in menschlichen Leberpunktaten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. (1972); 56: im Druck

91. Siebert, G.:
Biochemie der Zellstrukturen.
In: Büchner, F. et al. (Hrsg.): Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/5, pp. 1 - 237.
Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1968

92. Smetana, H. F.:
The histopathology of drug-induced liver disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci. (1963); 1o4: 321 - 846

93. Smuckler, E. A.:
Ultrastructure of human alcoholic hyalin.
Amer. J. Clin. Path. (1968); 49: 79o - 797

94. Stein, O. und Y. Stein:
Lipid synthesis, intracellular transport, storage and secretion.
J. Cell Biol (1967); 33: 319 - 339

95. Stöcker, E.:
Der Proliferationsmodus in Niere und Leber.
Verh. Dtsch. Ges. Path. (1966); 5o: 53 - 74

96. Thaler, H.:
Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Lebercirrhose.
Virchows Arch. path. Anat. (1962); 335: 18o - 21o

97. Thaler, H.
Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist (1966); 1: 21 - 47

98. Thaler, H.:
Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie.
Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1969

99. Thoenes, W. und P. Bannasch:
Elektronen- und lichtmikroskopische Untersuchungen am Cytoplasma der Leberzellen nach akuter und chronischer Thiacetamid-Vergiftung.
Virchows Arch. path. Anat. (1962); 335: 556 - 583

loo. Wepler, W.:
Die pathologische Anatomie der Leberschädigung durch Alkohol.
In: H. A. Kühn und H. Liehr (Hrsg.):
Aktuelle Hepatologie, pp. 55 - 59
Stuttgart: Georg Thieme 1969

lol. Wepler, W. und K. Opitz:
Über das Eisen in der Leber bei Hepatitis epidemica.
Zbl. Path. (1958); 97: 382 - 39o

lo2. Wepler, W. und E. Wildhirt:
Klinische Histopathologie der Leber.
Stuttgart: Georg Thieme 1968

lo3. Wewalka, F.:
Pathologie und Klinik der Fettleber.
Münch. Med. Wschr. (1963); lo5: 35 - 41

lo4. Zieve, L.:
Jaundice, hyperlipemia, and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis.
Ann. int. Med. (1958); 48: 471 - 496

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. G. Dhom für die Überlassung des Themas meinen Dank auszusprechen.
Herrn Dr. med. H. B. von Seebach gebührt mein Dank für die ständige Bereitschaft, mit Rat und Tat mitzuwirken.

L e b e n s l a u f

Geboren wurde ich am 18.9.1936 in Schweinfurt als Sohn des Polizeiobermeisters Richard Dietz und dessen Ehefrau Anna, geb. Dietz. Nach der Volksschule in Maßbach besuchte ich das Städt. Realgymnasium Bad Neustadt/Saale und erhielt 1956 das Reifezeugnis. Von 1956 - 1958 studierte ich an der Technischen Hochschule in München Maschinenbau. Im Sommersemester 1958 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Medizin. Nach dem Vorphysikum und dem Physikum legte ich dort am 22.12.1964 die ärztliche Prüfung mit Erfolg ab. Nach 9-monatlicher chirurgischer Ausbildung im Kreiskrankenhaus Mellrichstadt, 3-monatlicher gynäkologischer Ausbildung an der Staatl. Frauenklinik und Hebammenschule Bamberg, 3-monatlicher Ausbildung an der Universitätsaugenklinik München und 6-monatlicher Ausbildung an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Merzig erhielt ich am 21.2.1967 die Bestallung als Arzt. Meine Weiterbildung erfolgte vom 21.2.1967 bis 3o.6.1971 an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Merzig und vom 1.7.71 bis 3o.9.72 an der Knappschaftsuntersuchungs- und Beobachtungsabteilung Hamm (Westf.). Mit Wirkung vom 9.11.1972 erhielt ich von der Ärztekammer Westfalen-Lippe die Facharztanerkennung für Innere Krankheiten. Seit 15.1o.1972 bin ich als Werksarzt im Gesundheitsdienst der Stahlwerke Röchling-Burbach GmbH in Völklingen tätig.
Seit 1966 bin ich mit meiner Frau Christa, geb. Weyh,

verheiratet. Wir haben zwei Kinder, Bettina und Christian.

Reinhard Dietz